

日本国特許庁

PATENT OFFICE
JAPANESE GOVERNMENT

JP00/603/4

18 10 00

REC'D 15 DEC 2000

別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されている事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed with this Office.

出願年月日

Date of Application:

1999年 9月 8日

出願番号

Application Number:

平成11年特許願第253958号

出願人

Applicant (s):

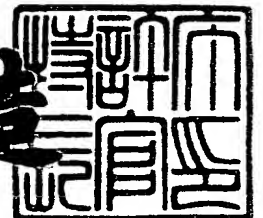
第一製薬株式会社

PRIORITY
DOCUMENTSUBMITTED OR TRANSMITTED IN
COMPLIANCE WITH RULE 17.1(a) OR (b)

2000年12月 1日

特許庁長官
Commissioner,
Patent Office

及川耕造



出証番号 出証特2000-3096835

【書類名】 特許願

【整理番号】 M99090801A

【提出日】 平成11年 9月 8日

【あて先】 特許庁長官 殿

【国際特許分類】 C07D265/36

【発明者】

【住所又は居所】 東京都江戸川区北葛西 1 丁目 1 6 番 1 3 号 第一製薬株式会社 東京研究開発センター内

【氏名】 佐藤 耕司

【発明者】

【住所又は居所】 東京都江戸川区北葛西 1 丁目 1 6 番 1 3 号 第一製薬株式会社 東京研究開発センター内

【氏名】 高柳 佳弘

【発明者】

【住所又は居所】 東京都江戸川区北葛西 1 丁目 1 6 番 1 3 号 第一製薬株式会社 東京研究開発センター内

【氏名】 岡野 克彦

【発明者】

【住所又は居所】 東京都江戸川区北葛西 1 丁目 1 6 番 1 3 号 第一製薬株式会社 東京研究開発センター内

【氏名】 中山 敬司

【特許出願人】

【識別番号】 000002831

【氏名又は名称】 第一製薬株式会社

【代表者】 森田 清

【電話番号】 03-3680-0151

【手数料の表示】

【予納台帳番号】 005131

【納付金額】 21,000円

【提出物件の目録】

【物件名】 明細書 1

【物件名】 要約書 1

【プルーフの要否】 要

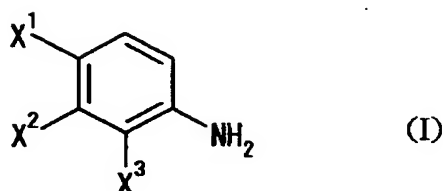
【書類名】 明細書

【発明の名称】 ベンゾオキサジン誘導体の製造法及びその製造中間体

【特許請求の範囲】

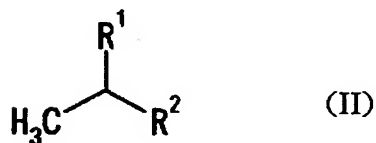
【請求項 1】 一般式 (I)

【化 1】



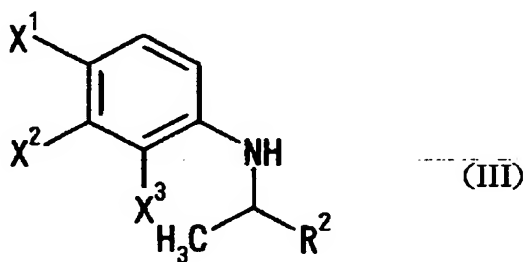
(式中、 X^1 、 X^2 及び X^3 は、各々独立してハロゲン原子を意味する。) で表わされる化合物と一般式 (I I)

【化 2】



[式中、 R^1 は、脱離基を意味し、
 R^2 は、 $-COOR^3$ または $-CH_2OR^4$
 (R^3 は、水素原子またはカルボキシル基の保護基を意味し、
 R^4 は、水酸基の保護基を意味する。) を意味する。]
 で表わされる化合物を、塩基存在下反応させることを特徴とする一般式 (I I I)

【化 3】



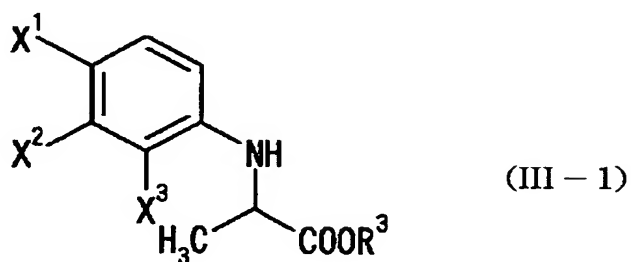
[式中、 X^1 、 X^2 及び X^3 は、各々独立してハロゲン原子を意味し、
 R^2 は、 $-COOR^3$ または $-CH_2OR^4$

(R^3 は、水素原子またはカルボキシル基の保護基を意味し、 R^4 は、水酸基の保護基を意味する。)を意味する。]

で表わされる化合物の製造方法

【請求項 2】 一般式 (I I I - 1)

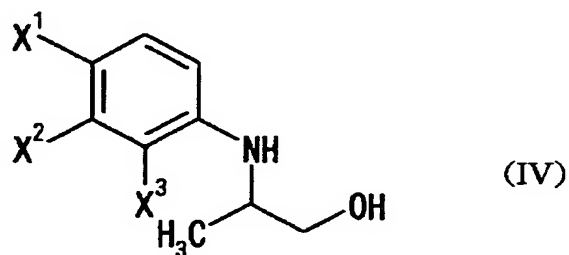
【化 4】



(式中、 X^1 、 X^2 及び X^3 は、各々独立してハロゲン原子を意味し、 R^3 は、水素原子またはカルボキシル基の保護基を意味する。)

で表わされる化合物を、還元することを特徴とする一般式 (I V)

【化 5】

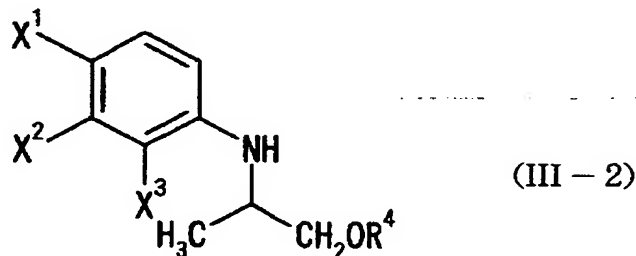


(式中、 X^1 、 X^2 及び X^3 は、各々独立してハロゲン原子を意味する。)

で表わされる化合物の製造方法

【請求項 3】 一般式 (I I I - 2)

【化 6】

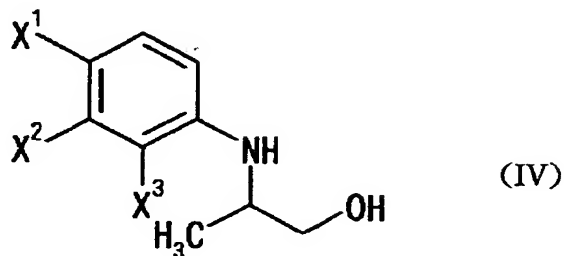


(式中、 X^1 、 X^2 及び X^3 は、各々独立してハロゲン原子を意味し、

R^4 は、水酸基の保護基を意味する。)

で表わされる化合物を脱保護することを特徴とする一般式 (I V)

【化 7】

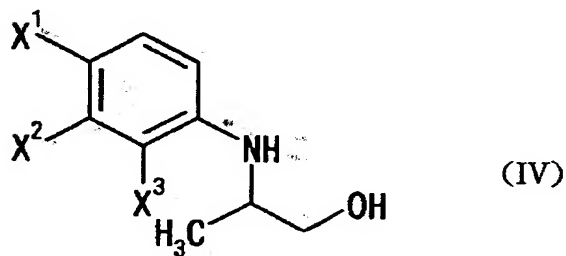


(式中、 X^1 、 X^2 及び X^3 は、各々独立してハロゲン原子を意味する。)

で表わされる化合物の製造方法

【請求項 4】 一般式 (I V)

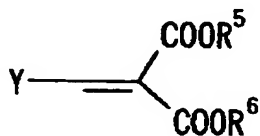
【化 8】



(式中、 X^1 、 X^2 及び X^3 は、各々独立してハロゲン原子を意味する。)

で表わされる化合物と式

【化 9】

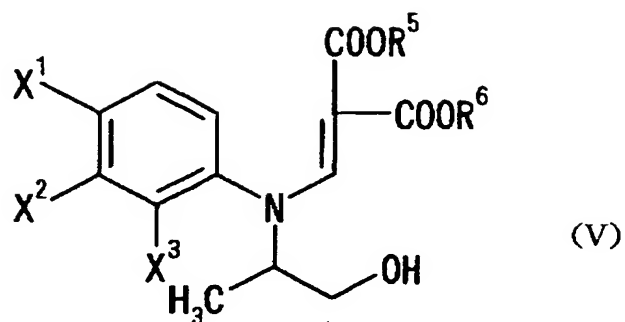


(式中、 R^5 及び R^6 は、各々独立してアルキル基を意味し、

Yは、アルコキシ基、ハロゲン原子またはジアルキルアミノ基を意味する。)

で表される化合物を反応させることを特徴とする一般式 (V)

【化 10】

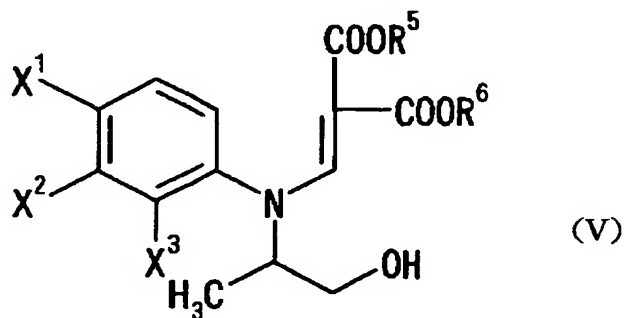


(式中、 X^1 、 X^2 及び X^3 は、各々独立してハロゲン原子を意味し、 R^5 及び R^6 は、各々独立してアルキル基を意味する。)

で表わされる化合物の製造方法

【請求項 5】 一般式 (V)

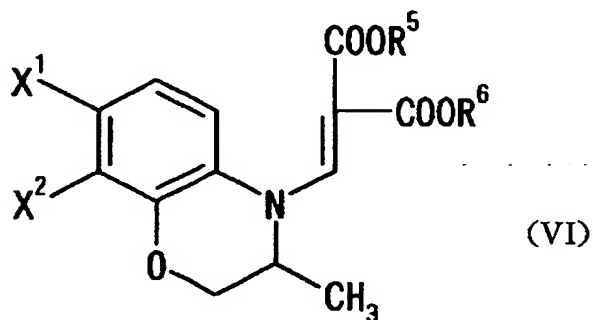
【化 11】



(式中、 X^1 、 X^2 及び X^3 は、各々独立してハロゲン原子を意味し、 R^5 及び R^6 は、各々独立してアルキル基を意味する。)

で表わされる化合物を塩基存在下処理することを特徴とする一般式 (VI)

【化 12】



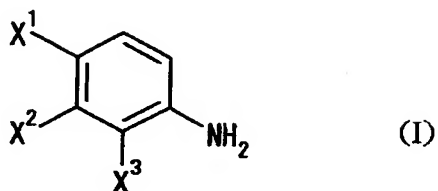
(式中、 X^1 及び X^2 は、各々独立してハロゲン原子を意味し、

R^5 及び R^6 は、各々独立してアルキル基を意味する。)

で表わされる化合物の製造方法

【請求項 6】 一般式 (I)

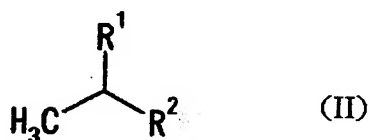
【化 1 3】



(式中、 X^1 、 X^2 及び X^3 は、各々独立してハロゲン原子を意味する。)

で表わされる化合物と一般式 (II)

【化 1 4】



[式中、 R^1 は、脱離基を意味し、

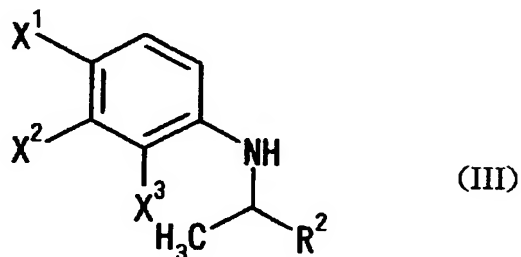
R^2 は、 $-COOR^3$ または $-CH_2OR^4$

(R^3 は、水素原子またはカルボキシル基の保護基を意味し、

R^4 は、水酸基の保護基を意味する。) を意味する。]

で表わされる化合物を、塩基存在下反応させ、一般式 (III)

【化 1 5】



[式中、 X^1 、 X^2 及び X^3 は、各々独立してハロゲン原子を意味し、

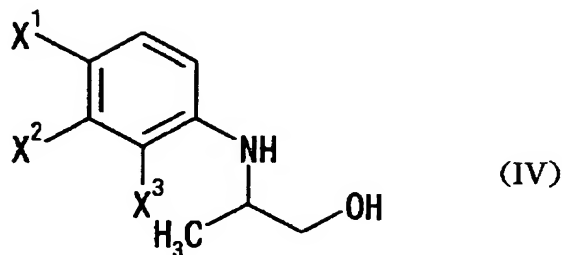
R^2 は、 $-COOR^3$ または $-CH_2OR^4$

(R^3 は、水素原子またはカルボキシル基の保護基を意味し、

R^4 は、水酸基の保護基を意味する。) を意味する。]

で表わされる化合物とした後、 R^2 を $-CH_2OH$ に変換して一般式 (IV)

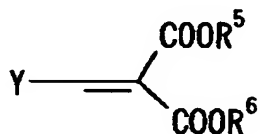
【化 16】



(式中、 X^1 、 X^2 及び X^3 は、各々独立してハロゲン原子を意味する。)

で表わされる化合物とし、次に式

【化 17】

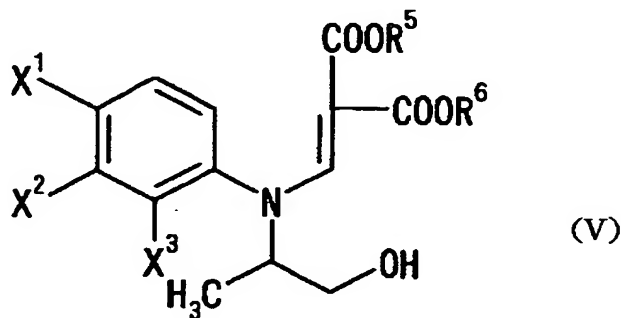


(式中、 R^5 及び R^6 は、各々独立してアルキル基を意味し、

Yは、アルコキシ基、ハロゲン原子またはジアルキルアミノ基を意味する。)

で表される化合物と反応させ、一般式 (V)

【化 18】

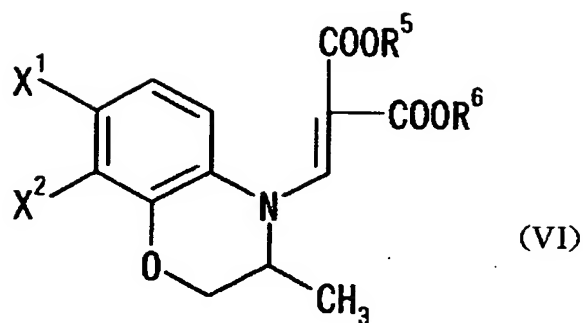


(式中、 X^1 、 X^2 及び X^3 は、各々独立してハロゲン原子を意味し、

R^5 及び R^6 は、各々独立してアルキル基を意味する。)

で表わされる化合物を得、そして一般式 (V) で表わされる化合物を塩基存在下
処理することを特徴とする一般式 (VI)

【化 19】

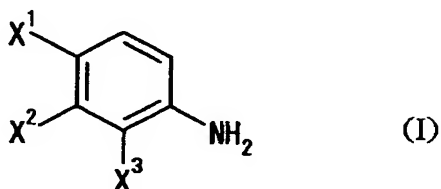


(式中、 X^1 及び X^2 は、各々独立してハロゲン原子を意味し、 R^5 及び R^6 は、各々独立してアルキル基を意味する。)

で表わされる化合物の製造方法

【請求項 7】 一般式 (I)

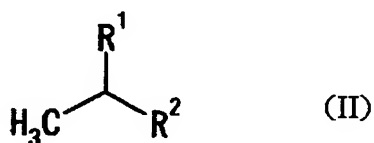
【化 20】



(式中、 X^1 、 X^2 及び X^3 は、各々独立してハロゲン原子を意味する。)

で表わされる化合物と一般式 (II)

【化 21】

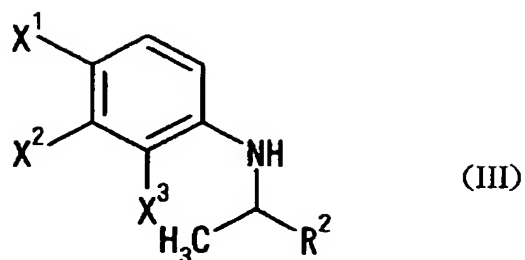


[式中、 R^1 は、脱離基を意味し、 R^2 は、 $-COOR^3$ または $-CH_2OR^4$

(R^3 は、水素原子またはカルボキシル基の保護基を意味し、 R^4 は、水酸基の保護基を意味する。)を意味する。]

で表わされる化合物を、塩基存在下反応させ、一般式 (III)

【化 2 2】

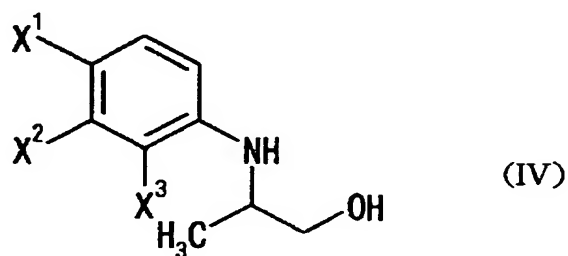


[式中、 X^1 、 X^2 及び X^3 は、各々独立してハロゲン原子を意味し、 R^2 は、 $-COOR^3$ または $-CH_2OR^4$

(R^3 は、水素原子またはカルボキシ基の保護基を意味し、 R^4 は、水酸基の保護基を意味する。)を意味する。]

で表わされる化合物とした後、 R^2 を $-CH_2OH$ に変換して一般式 (IV)

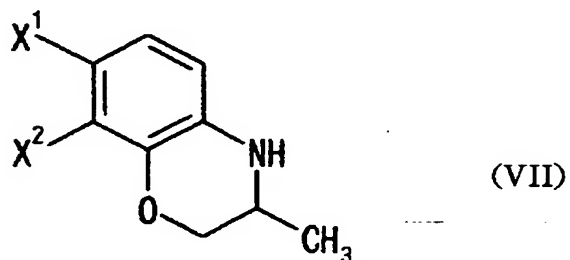
【化 2 3】



(式中、 X^1 、 X^2 及び X^3 は、各々独立してハロゲン原子を意味する。)

で表わされる化合物とし、次に一般式 (IV) で表わされる化合物を塩基存在下処理し、一般式 (VII)

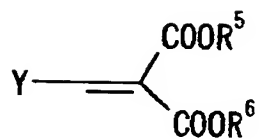
【化 2 4】



(式中、 X^1 及び X^2 は、各々独立してハロゲン原子を意味する。)

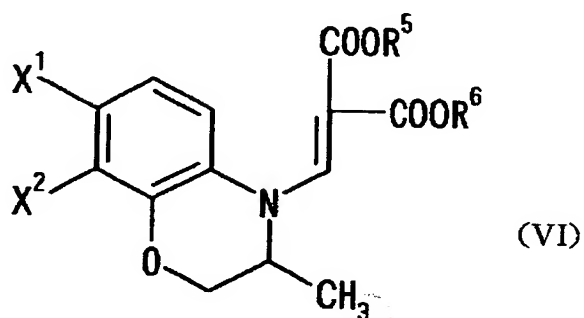
で表わされる化合物を得、そして式

【化 2 5】



(式中、 R^5 及び R^6 は、各々独立してアルキル基を意味し、
 Y は、アルコキシ基、ハロゲン原子またはジアルキルアミノ基を意味する。)
 で表される化合物と反応させることを特徴とする一般式 (V I)

【化 2 6】

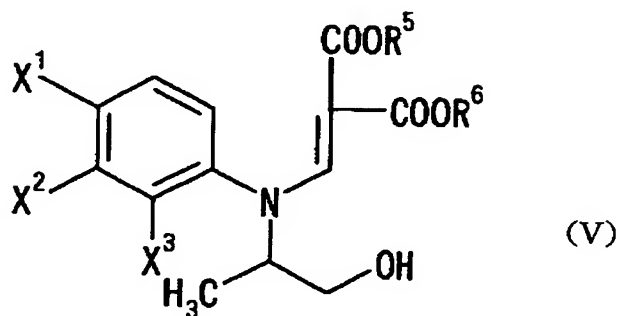


(式中、 X^1 及び X^2 は、各々独立してハロゲン原子を意味し、
 R^5 及び R^6 は、各々独立してアルキル基を意味する。)

で表わされる化合物の製造方法

【請求項 8】 一般式 (V)

【化 2 7】

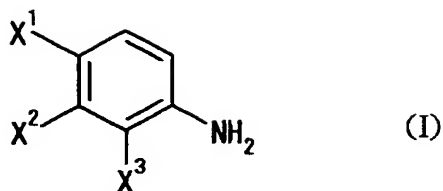


(式中、 X^1 、 X^2 及び X^3 は、各々独立してハロゲン原子を意味し、
 R^5 及び R^6 は、各々独立してアルキル基を意味する。)

で表わされる化合物

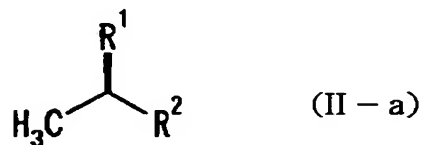
【請求項 9】 一般式 (I)

【化 2 8】



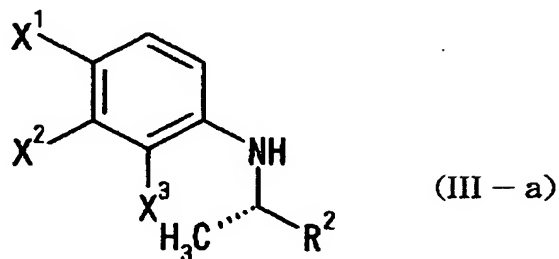
(式中、 X^1 、 X^2 及び X^3 は、各々独立してハロゲン原子を意味する。)
で表わされる化合物と一般式 (I I - a)

【化 2 9】



[式中、 R^1 は、脱離基を意味し、
 R^2 は、 $-COOR^3$ または $-CH_2OR^4$
(R^3 は、水素原子またはカルボキシル基の保護基を意味し、
 R^4 は、水酸基の保護基を意味する。)を意味する。]
で表わされる化合物を、塩基存在下反応させることを特徴とする一般式 (I I I - a)

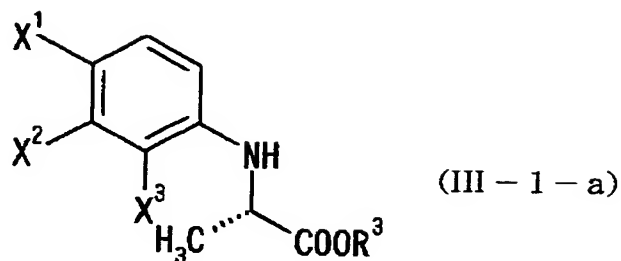
【化 3 0】



[式中、 X^1 、 X^2 及び X^3 は、各々独立してハロゲン原子を意味し、
 R^2 は、 $-COOR^3$ または $-CH_2OR^4$
(R^3 は、水素原子またはカルボキシル基の保護基を意味し、
 R^4 は、水酸基の保護基を意味する。)を意味する。]
で表わされる化合物の製造方法

【請求項 10】 一般式 (III-1-a)

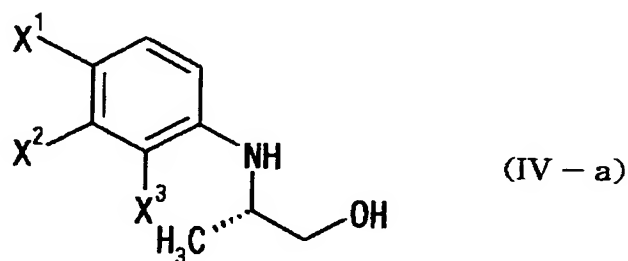
【化 3 1】



(式中、 X^1 、 X^2 及び X^3 は、各々独立してハロゲン原子を意味し、 R^3 は、水素原子またはカルボキシル基の保護基を意味する。)

で表わされる化合物を、還元することを特徴とする一般式 (IV-a)

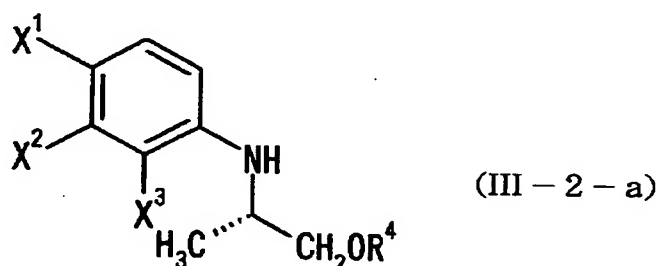
【化 3 2】



(式中、 X^1 、 X^2 及び X^3 は、各々独立してハロゲン原子を意味する。)
で表わされる化合物の製造方法

【請求項 11】 一般式 (III-2-a)

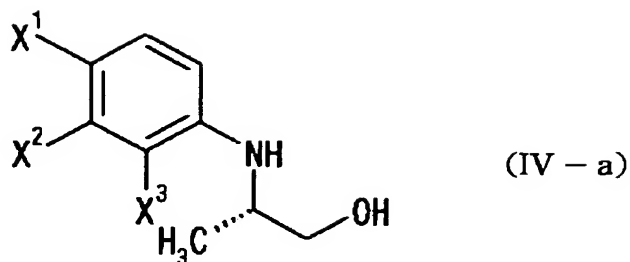
【化 3 3】



(式中、 X^1 、 X^2 及び X^3 は、各々独立してハロゲン原子を意味し、 R^4 は、水酸基の保護基を意味する。)

で表わされる化合物を脱保護することを特徴とする一般式 (IV-a)

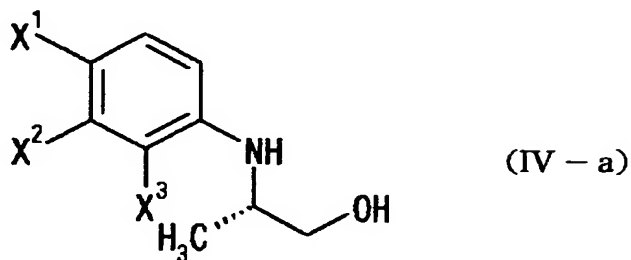
【化 3 4】



(式中、 X^1 、 X^2 及び X^3 は、各々独立してハロゲン原子を意味する。)
で表わされる化合物の製造方法

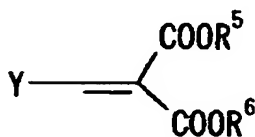
【請求項 1 2】 一般式 (IV - a)

【化 3 5】



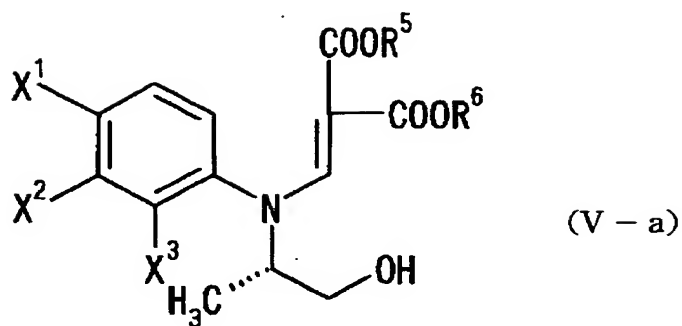
(式中、 X^1 、 X^2 及び X^3 は、各々独立してハロゲン原子を意味する。)
で表わされる化合物と式

【化 3 6】



(式中、 R^5 及び R^6 は、各々独立してアルキル基を意味し、
Yは、アルコキシ基、ハロゲン原子またはジアルキルアミノ基を意味する。)
で表される化合物を反応させることを特徴とする一般式 (V - a)

【化 3 7】

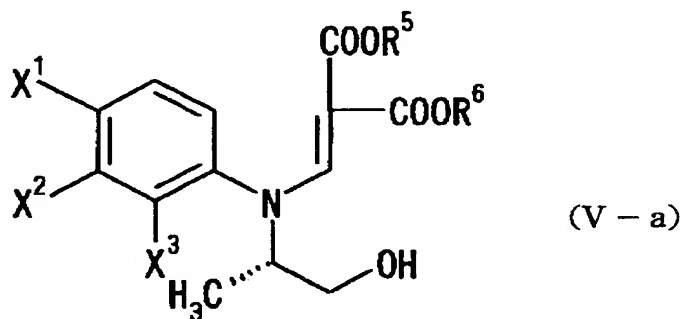


(式中、 X^1 、 X^2 及び X^3 は、各々独立してハロゲン原子を意味し、 R^5 及び R^6 は、各々独立してアルキル基を意味する。)

で表わされる化合物の製造方法

【請求項 1 3】 一般式 (V - a)

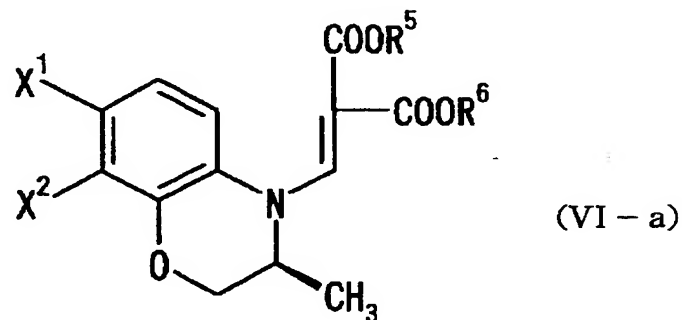
【化 3 8】



(式中、 X^1 、 X^2 及び X^3 は、各々独立してハロゲン原子を意味し、 R^5 及び R^6 は、各々独立してアルキル基を意味する。)

で表わされる化合物を塩基存在下処理することを特徴とする一般式 (V I - a)

【化 3 9】



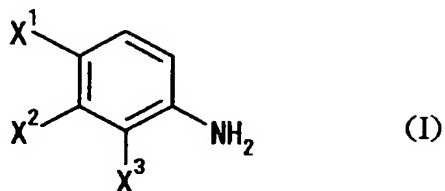
(式中、 X^1 及び X^2 は、各々独立してハロゲン原子を意味し、

R^5 及び R^6 は、各々独立してアルキル基を意味する。)

で表わされる化合物の製造方法

【請求項 14】 一般式 (I)

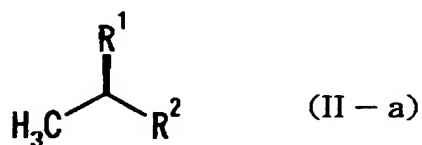
【化 40】



(式中、 X^1 、 X^2 及び X^3 は、各々独立してハロゲン原子を意味する。)

で表わされる化合物と一般式 (II-a)

【化 41】



[式中、 R^1 は、脱離基を意味し、

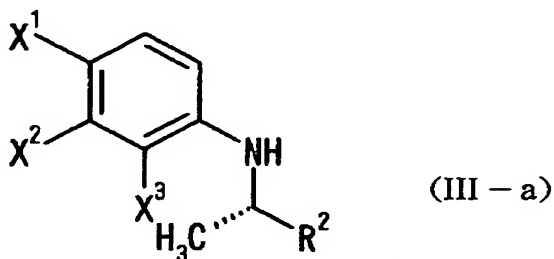
R^2 は、 $-COOR^3$ または $-CH_2OR^4$

(R^3 は、水素原子またはカルボキシ基の保護基を意味し、

R^4 は、水酸基の保護基を意味する。) を意味する。]

で表わされる化合物を、塩基存在下反応させ、一般式 (III-a)

【化 42】



[式中、 X^1 、 X^2 及び X^3 は、各々独立してハロゲン原子を意味し、

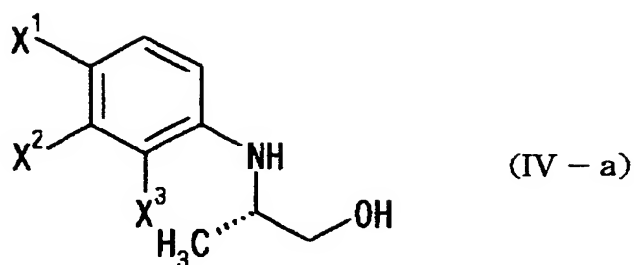
R^2 は、 $-COOR^3$ または $-CH_2OR^4$

(R^3 は、水素原子またはカルボキシ基の保護基を意味し、

R^4 は、水酸基の保護基を意味する。) を意味する。]

で表わされる化合物とした後、 R^2 を $-CH_2OH$ に変換して一般式 (IV-a)

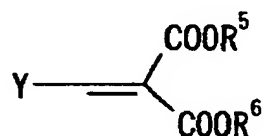
【化 4 3】



(式中、 X^1 、 X^2 及び X^3 は、各々独立してハロゲン原子を意味する。)

で表わされる化合物とし、次に式

【化 4 4】

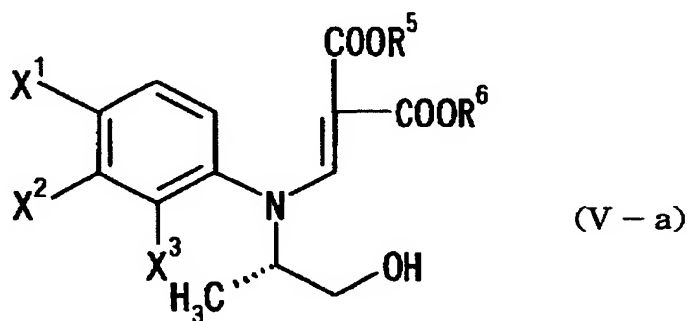


(式中、 R^5 及び R^6 は、各々独立してアルキル基を意味し、

Yは、アルコキシ基、ハロゲン原子またはジアルキルアミノ基を意味する。)

で表される化合物と反応させ、一般式 (V-a)

【化 4 5】

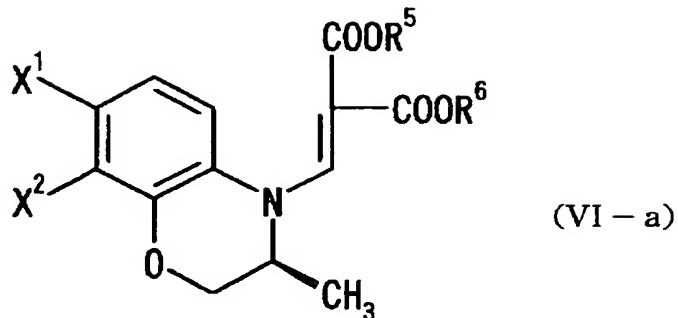


(式中、 X^1 、 X^2 及び X^3 は、各々独立してハロゲン原子を意味し、

R^5 及び R^6 は、各々独立してアルキル基を意味する。)

で表わされる化合物を得、そして一般式 (V-a) で表わされる化合物を塩基存在下処理することを特徴とする一般式 (VI-a)

【化 4 6】

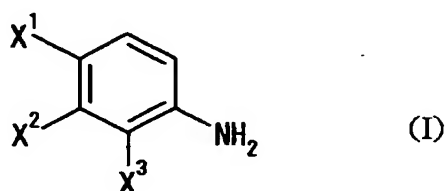


(式中、 X^1 及び X^2 は、各々独立してハロゲン原子を意味し、 R^5 及び R^6 は、各々独立してアルキル基を意味する。)

で表わされる化合物の製造方法

【請求項 1 5】 一般式 (I)

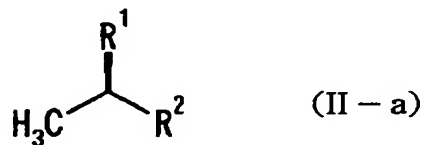
【化 4 7】



(式中、 X^1 、 X^2 及び X^3 は、各々独立してハロゲン原子を意味する。)

で表わされる化合物と一般式 (II - a)

【化 4 8】



[式中、 R^1 は、脱離基を意味し、

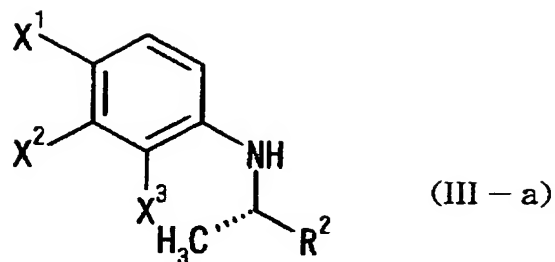
R^2 は、 $-COOR^3$ または $-CH_2OR^4$

(R^3 は、水素原子またはカルボキシ基の保護基を意味し、

R^4 は、水酸基の保護基を意味する。)を意味する。]

で表わされる化合物を、塩基存在下反応させ、一般式 (III - a)

【化 49】

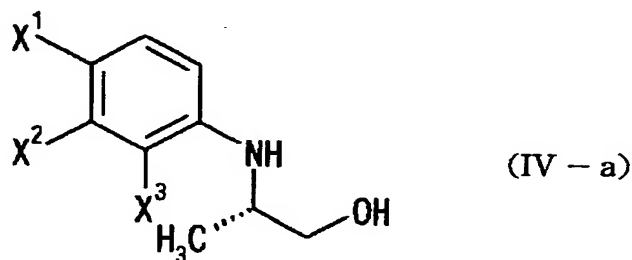


[式中、 X^1 、 X^2 及び X^3 は、各々独立してハロゲン原子を意味し、 R^2 は、 $-COOR^3$ または $-CH_2OR^4$

(R^3 は、水素原子またはカルボキシル基の保護基を意味し、 R^4 は、水酸基の保護基を意味する。)を意味する。]

で表わされる化合物とした後、 R^2 を $-CH_2OH$ に変換して一般式 (IV - a)

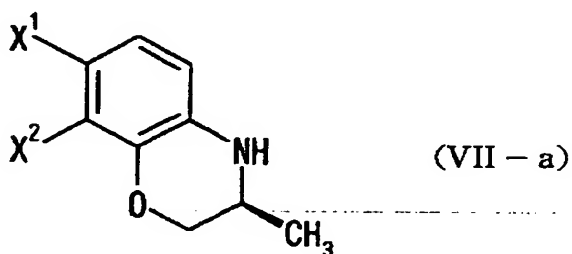
【化 50】



(式中、 X^1 、 X^2 及び X^3 は、各々独立してハロゲン原子を意味する。)

で表わされる化合物とし、次に一般式 (IV - a) で表わされる化合物を塩基存在下処理し、一般式 (VII - a)

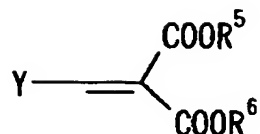
【化 51】



(式中、 X^1 及び X^2 は、各々独立してハロゲン原子を意味する。)

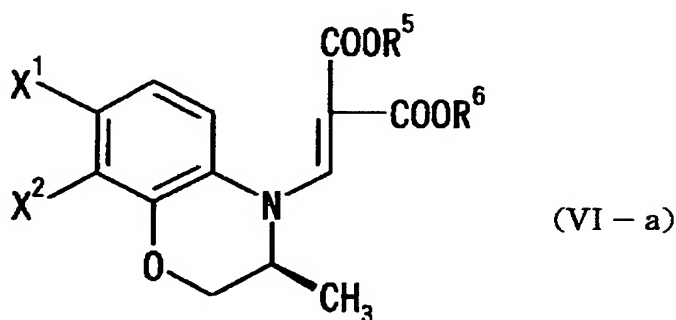
で表わされる化合物を得、そして式

【化 5 2】



(式中、 R^5 及び R^6 は、各々独立してアルキル基を意味し、
Yは、アルコキシル基、ハロゲン原子またはジアルキルアミノ基を意味する。)
で表される化合物と反応させることを特徴とする一般式 (V I - a)

【化 5 3】

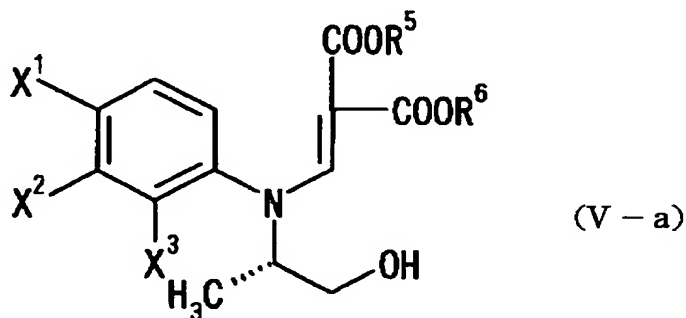


(式中、 X^1 及び X^2 は、各々独立してハロゲン原子を意味し、
 R^5 及び R^6 は、各々独立してアルキル基を意味する。)

で表わされる化合物の製造方法

【請求項 1 6】 一般式 (V - a)

【化 5 4】



(式中、 X^1 、 X^2 及び X^3 は、各々独立してハロゲン原子を意味し、
 R^5 及び R^6 は、各々独立してアルキル基を意味する。)

で表わされる化合物

【発明の詳細な説明】

【0001】

【産業上の利用分野】

本発明は、抗菌性化合物の製造に有用な中間体及びその製造法に関する。

【0002】

【従来技術】

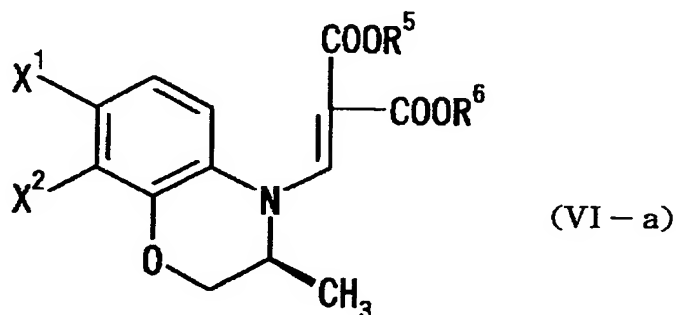
S - (-) 9 - フルオロ - 3 - メチル - 10 - (4 - メチル - 1 - ピペラジニル) - 7 - オキソ - 2, 3 - ジヒドロ - 7 H - ピリド [1, 2, 3 - d e] [1, 4] ベンゾオキサジン - 6 - カルボン酸 (特開昭 6 2 - 2 5 2 7 9 0 号公報参照) は優れた合成抗菌剤として知られている。

【0003】

この抗菌剤の製造中間体として、一般式 (V I - a)

【0004】

【化 5 5】



(式中、 X^1 及び X^2 は、各々独立してハロゲン原子を意味し、 R^5 及び R^6 は、各々独立してアルキル基を意味する。)

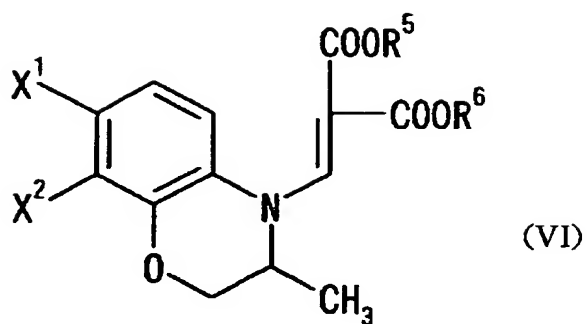
で表わされる化合物 (以下、化合物 (V I - a) と表わし、他の一般式で表わされる化合物も同様に表わす。) は有用である。

【0005】

また、ラセミ体の 9 - フルオロ - 3 - メチル - 10 - (4 - メチル - 1 - ピペラジニル) - 7 - オキソ - 2, 3 - ジヒドロ - 7 H - ピリド [1, 2, 3 - d e] [1, 4] ベンゾオキサジン - 6 - カルボン酸 (オフロキサシン) の中間体として、一般式 (V I)

【 0 0 0 6 】

【 化 5 6 】



(式中、 X^1 及び X^2 は、各々独立してハロゲン原子を意味し、 R^5 及び R^6 は、各々独立してアルキル基を意味する。)

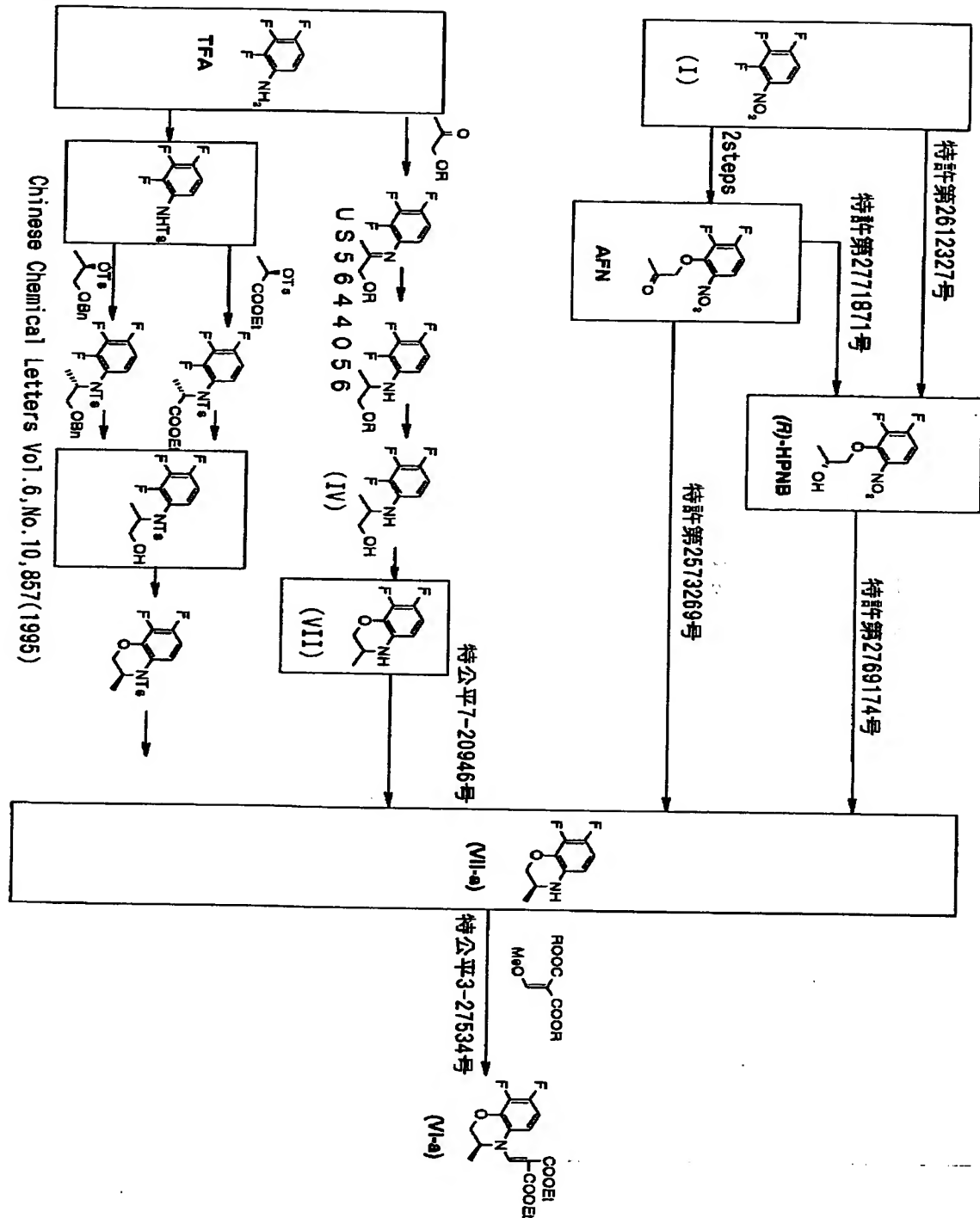
で表わされる化合物は有用である。

【 0 0 0 7 】

下記に、化合物 (V I - a) の従来の製法を示す。

【0008】

【化57】



【0009】

【發明が解決しようとする課題】

図に示した製法において、特許第2612327号記載の方法は塩基性又は酸

性条件下でエピメリゼーションが起こり、光学活性な (R) -HPNB の収率が低下するという欠点があった。

また、特許第 2771871 号記載の方法は微生物による還元法であり、生成物の精製が困難であった。

さらに、特許第 2573269 号記載の方法は、還元剤として使用する不斉水素化アシルオキシホウ素アルカリ金属が高価で、工業的製法としては改良の余地があった。

あるいは、特公平 7-20946 号公報記載の光学分割法は、理論上 50% 生じる不要な異性体の再利用法について検討しなかった。

また、US 5644056 号記載の製法は、ラセミ体の反応について示されたもので、得られた生成物を光学分割しなければならず、不要な異性体のラセミ化または反転が必要であった。なお、この明細書には光学活性体の実験例は示されていない。

そして、中国の文献 (Chinese Chemical Letters Vol. 6, No. 10, 857-860 (1995)) 記載の方法では保護基の Ts (p-トルエンシルホニルオキシ) 基の脱保護のために工程数が増加してしまうという欠点があった。

【0010】

【発明の実施の形態】

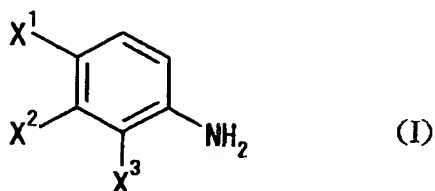
本願発明は、S-(-)-9-フルオロ-3-メチル-10-(4-メチル-1-ピペラジニル)-7-オキソ-2,3-ジヒドロ-7H-ピリド [1,2,3-de] [1,4] ベンゾオキサジン-6-カルボン酸の重要な中間体である化合物 (VI-a) を従来の方法と比較して、安価にまた短工程で合成でき、工業的製法として優れた方法である。

【0011】

即ち、本願発明は、一般式 (I)

【0012】

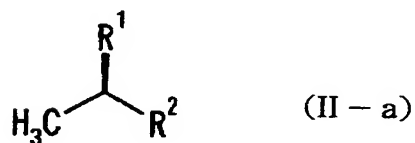
【化58】



(式中、 X^1 、 X^2 及び X^3 は、各々独立してハロゲン原子を意味する。)
で表わされる化合物と一般式 (II-a)

【0013】

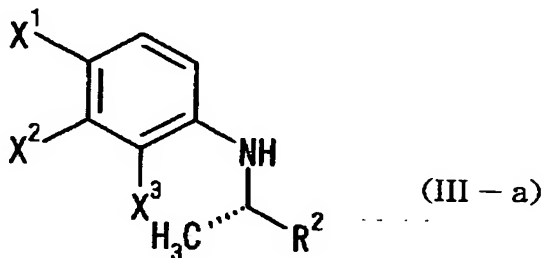
【化59】



[式中、 R^1 は、脱離基を意味し、
 R^2 は、 $-COOR^3$ または $-CH_2OR^4$
(R^3 は、水素原子またはカルボキシル基の保護基を意味し、
 R^4 は、水酸基の保護基を意味する。)を意味する。]
で表わされる化合物を、塩基存在下反応させることを特徴とする一般式 (III-a)

【0014】

【化60】



[式中、 X^1 、 X^2 及び X^3 は、各々独立してハロゲン原子を意味し、
 R^2 は、 $-COOR^3$ または $-CH_2OR^4$
(R^3 は、水素原子またはカルボキシル基の保護基を意味し、

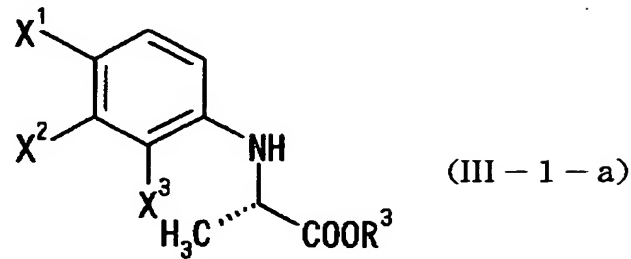
R^4 は、水酸基の保護基を意味する。)を意味する。]

で表わされる化合物の製造方法に関し；

また、一般式 (I I I - 1 - a)

【0 0 1 5】

【化 6 1】

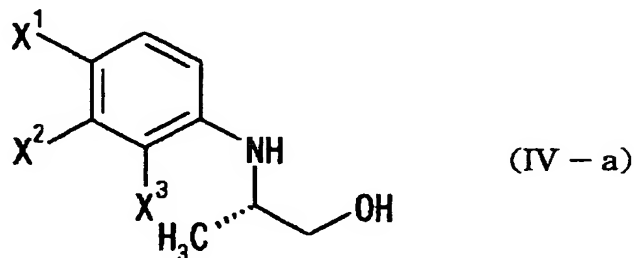


(式中、 X^1 、 X^2 及び X^3 は、各々独立してハロゲン原子を意味し、 R^3 は、水素原子またはカルボキシル基の保護基を意味する。)

で表わされる化合物を、還元することを特徴とする一般式 (I V - a)

【0 0 1 6】

【化 6 2】



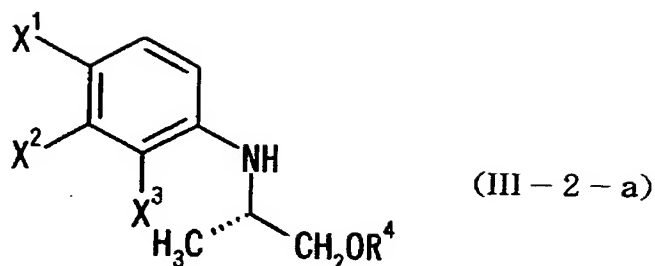
(式中、 X^1 、 X^2 及び X^3 は、各々独立してハロゲン原子を意味する。)

で表わされる化合物の製造方法に関し；

あるいは、一般式 (I I I - 2 - a)

【0017】

【化63】



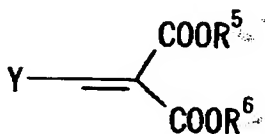
(式中、 X^1 、 X^2 及び X^3 は、各々独立してハロゲン原子を意味し、 R^4 は、水酸基の保護基を意味する。)

で表わされる化合物を脱保護することを特徴とする一般式 (IV-a) で表わされる化合物の製造方法に関し；

さらに、一般式 (IV-a) で表わされる化合物と式

【0018】

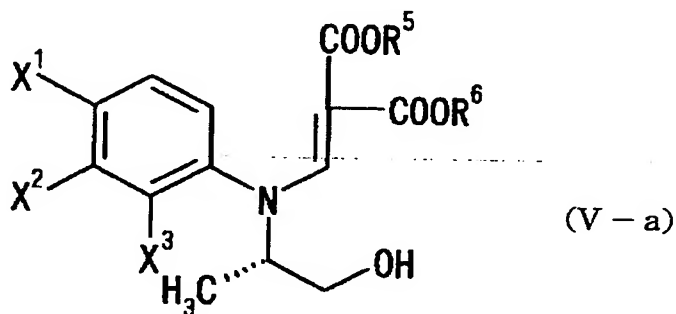
【化64】



(式中、 R^5 及び R^6 は、各々独立してアルキル基を意味し、 Y は、アルコキシ基、ハロゲン原子またはジアルキルアミノ基を意味する。) で表される化合物を反応させることを特徴とする一般式 (V-a)

【0019】

【化65】



(式中、 X^1 、 X^2 及び X^3 は、各々独立してハロゲン原子を意味し、

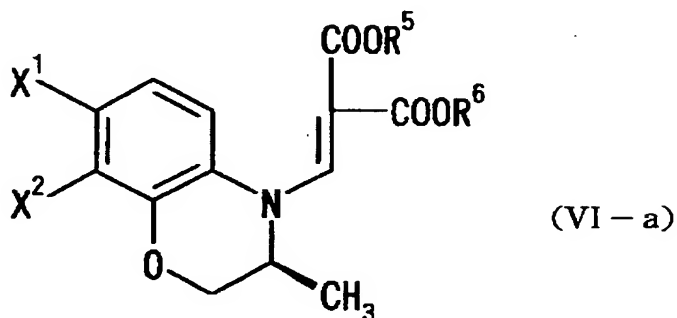
R^5 及び R^6 は、各々独立してアルキル基を意味する。)

で表わされる化合物の製造方法に関し；

そして、一般式 (V-a) で表わされる化合物を塩基存在下処理することを特徴とする一般式 (VI-a)

【0020】

【化66】



(式中、 X^1 及び X^2 は、各々独立してハロゲン原子を意味し、

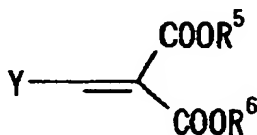
R^5 及び R^6 は、各々独立してアルキル基を意味する。)

で表わされる化合物の製造方法に関し；

また、一般式 (I) で表わされる化合物と一般式 (II-a) で表わされる化合物を、塩基存在下反応させ、一般式 (III-a) で表わされる化合物とした後、 R^2 を $-CH_2OH$ に変換して一般式 (IV-a) で表わされる化合物とし、次に式

【0021】

【化67】



(式中、 R^5 及び R^6 は、各々独立してアルキル基を意味し、

Y は、アルコキシ基、ハロゲン原子またはジアルキルアミノ基を意味する。)

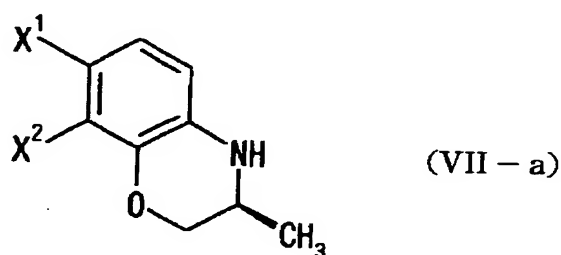
で表されるメチレンマロン酸ジアルキルエステル誘導体と反応させ、一般式 (V-a) で表わされる化合物を得、そして一般式 (V-a) で表わされる化合物を塩基存在下処理することを特徴とする一般式 (VI-a) で表わされる化合物の

製造方法に関し；

あるいは、一般式 (I) で表わされる化合物と一般式 (II-a) で表わされる化合物を、塩基存在下反応させ、一般式 (III-a) で表わされる化合物とした後、 R^2 を $-CH_2OH$ に変換して一般式 (IV-a) で表わされる化合物とし、次に一般式 (IV-a) で表わされる化合物を塩基存在下処理し、一般式 (VII-a)

【0022】

【化68】



(式中、 X^1 及び X^2 は、各々独立してハロゲン原子を意味する。)

で表わされる化合物を得、そしてメチレンマロン酸ジアルキルエステル誘導体と反応させることを特徴とする一般式 (VI-a) で表わされる化合物の製造方法に関するものである。

【0023】

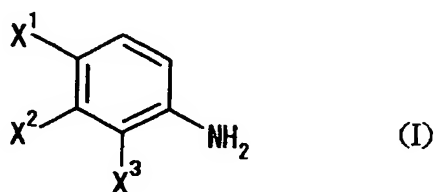
さらには、一般式 (III-1-a) で表わされる化合物に関し；

また、一般式 (V-a) で表わされる化合物に関するものである。

あるいは、一般式 (I)

【0024】

【化69】

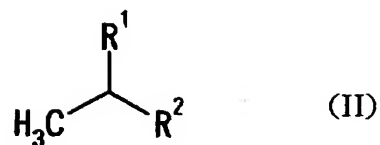


(式中、 X^1 、 X^2 及び X^3 は、各々独立してハロゲン原子を意味する。)

で表わされる化合物と一般式 (II)

【0025】

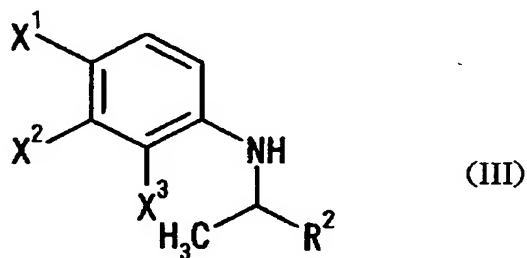
【化70】



[式中、 R^1 は、脱離基を意味し、
 R^2 は、 $-\text{COOR}^3$ または $-\text{CH}_2\text{OR}^4$
 (R^3 は、水素原子またはカルボキシル基の保護基を意味し、
 R^4 は、水酸基の保護基を意味する。)を意味する。]
 で表わされる化合物を、塩基存在下反応させることを特徴とする一般式 (III)

【0026】

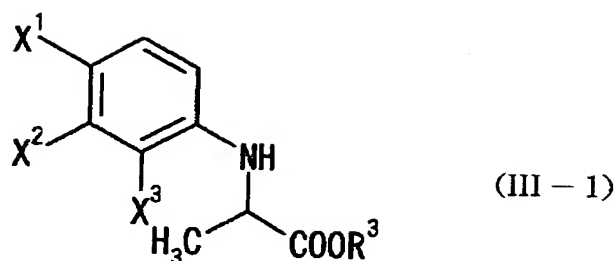
【化71】



[式中、 X^1 、 X^2 及び X^3 は、各々独立してハロゲン原子を意味し、
 R^2 は、 $-\text{COOR}^3$ または $-\text{CH}_2\text{OR}^4$
 (R^3 は、水素原子またはカルボキシル基の保護基を意味し、
 R^4 は、水酸基の保護基を意味する。)を意味する。]
 で表わされる化合物の製造方法に関し；
 また、一般式 (III-1)

【0027】

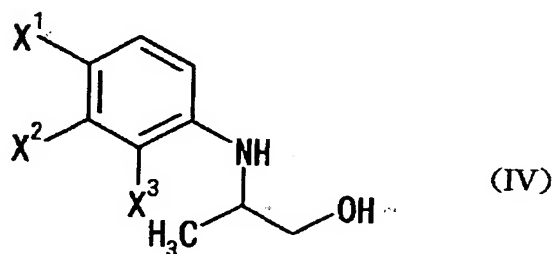
【化72】



(式中、 X^1 、 X^2 及び X^3 は、各々独立してハロゲン原子を意味し、 R^3 は、水素原子またはカルボキシル基の保護基を意味する。)
で表わされる化合物を、還元することを特徴とする一般式 (IV)

【0028】

【化73】

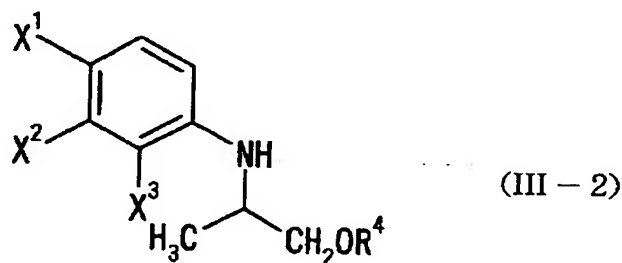


(式中、 X^1 、 X^2 及び X^3 は、各々独立してハロゲン原子を意味する。)
で表わされる化合物の製造方法に関し；

あるいは、一般式 (III-2)

【0029】

【化74】



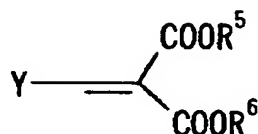
(式中、 X^1 、 X^2 及び X^3 は、各々独立してハロゲン原子を意味し、 R^4 は、水酸基の保護基を意味する。)

で表わされる化合物を脱保護することを特徴とする一般式 (I V) で表わされる化合物の製造方法に関し；

さらに、一般式 (I V) で表わされる化合物と式

【0 0 3 0】

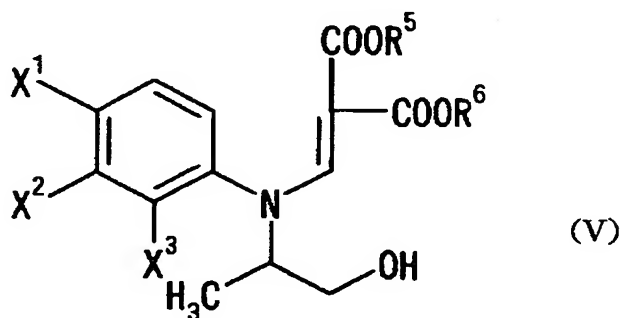
【化 7 5】



(式中、 R^5 及び R^6 は、各々独立してアルキル基を意味し、
Y は、アルコキシ基、ハロゲン原子またはジアルキルアミノ基を意味する。)
で表される化合物を反応させることを特徴とする一般式 (V)

【0 0 3 1】

【化 7 6】



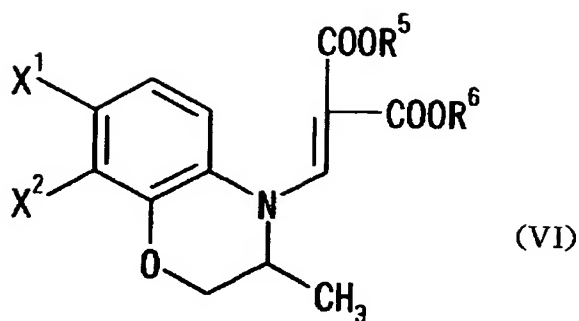
(式中、 X^1 、 X^2 及び X^3 は、各々独立してハロゲン原子を意味し、
 R^5 及び R^6 は、各々独立してアルキル基を意味する。)

で表わされる化合物の製造方法に関し；

そして、一般式 (V) で表わされる化合物を塩基存在下処理することを特徴とする一般式 (V I)

【0032】

【化77】



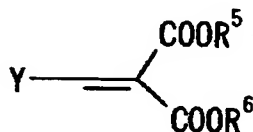
(式中、 X^1 及び X^2 は、各々独立してハロゲン原子を意味し、 R^5 及び R^6 は、各々独立してアルキル基を意味する。)

で表わされる化合物の製造方法に関し；

また、一般式 (I) で表わされる化合物と一般式 (II) で表わされる化合物を、塩基存在下反応させ、一般式 (III) で表わされる化合物とした後、 R^2 を $-CH_2OH$ に変換して一般式 (IV) で表わされる化合物とし、次に式

【0033】

【化78】

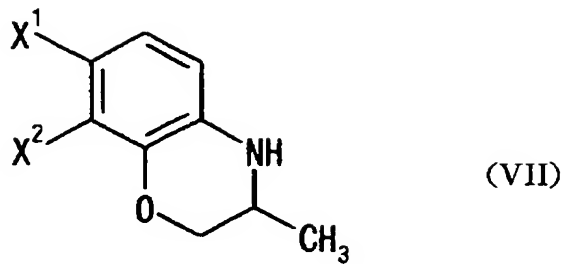


(式中、 R^5 及び R^6 は、各々独立してアルキル基を意味し、 Y は、アルコキシ基、ハロゲン原子またはジアルキルアミノ基を意味する。) で表されるメチレンマロン酸ジアルキルエステル誘導体と反応させ、一般式 (V) で表わされる化合物を得、そして一般式 (V) で表わされる化合物を塩基存在下処理することを特徴とする一般式 (VI) で表わされる化合物の製造方法に関し；

あるいは、一般式 (I) で表わされる化合物と一般式 (II) で表わされる化合物を、塩基存在下反応させ、一般式 (III) で表わされる化合物とした後、 R^2 を $-CH_2OH$ に変換して一般式 (IV) で表わされる化合物とし、次に一般式 (IV) で表わされる化合物を塩基存在下処理し、一般式 (VII)

【 0 0 3 4 】

【 化 7 9 】



(式中、 X^1 及び X^2 は、各々独立してハロゲン原子を意味する。)
 で表わされる化合物を得、そしてメチレンマロン酸ジアルキルエステル誘導体と
 反応させることを特徴とする一般式 (V I) で表わされる化合物の製造方法に関
 するものである。

【 0 0 3 5 】

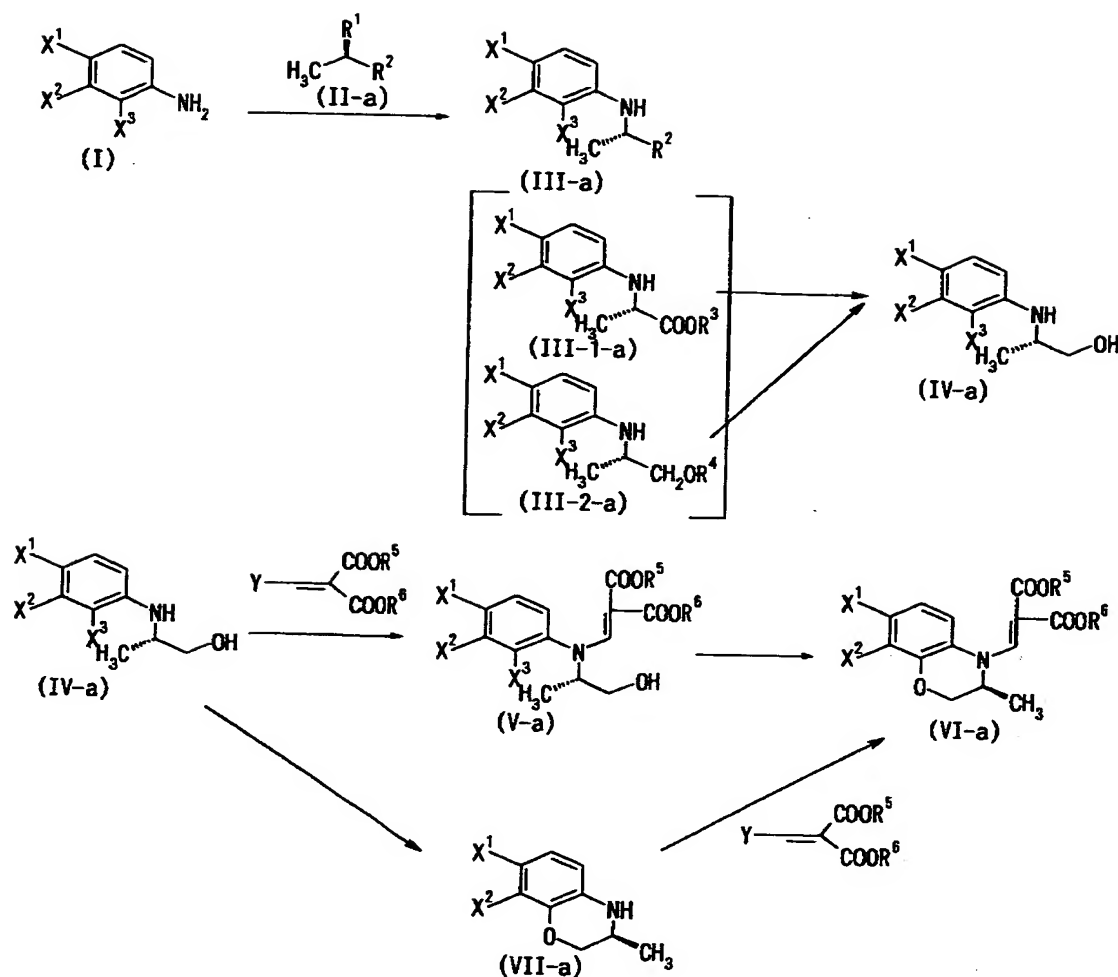
さらには、一般式 (I I I - 1) で表わされる化合物に関し；

また、一般式 (V) で表わされる化合物に関するものである。

本願発明である、化合物 (I) から化合物 (V I) への製造の工程図を下記に
 示す。

【0036】

【化80】



上記工程図中、 X^1 、 X^2 及び X^3 は、各々独立してハロゲン原子を意味するが、フッ素原子が好ましい。

【0037】

R^1 は、脱離基を意味する。脱離基としては、ハロゲン原子、置換基を有していてもよいアルキルスルホニルオキシ基または置換基を有していてもよいアリールスルホニルオキシ基等を挙げることができる。

置換基を有していてもよいアルキルスルホニルオキシ基としては、例えば、メタンスルホニルオキシ基、エタンスルホニルオキシ基、プロパンスルホニルオキシ基、ブタンスルホニルオキシ基、イソブタンスルホニルオキシ基、*t*-ブタン

スルホニルオキシ基、トリフルオロメタンスルホニルオキシ基が挙げられる。

また、置換基を有していてもよいアリールスルホニルオキシ基としては、例えば、ベンゼンスルホニルオキシ基、p-トルエンスルホニルオキシ基、m-トルエンスルホニルオキシ基、p-ニトロベンゼンスルホニルオキシ基、m-ニトロベンゼンスルホニルオキシ基、p-メトキシベンゼンスルホニルオキシ基、p-クロロベンゼンスルホニルオキシ基、m-クロロベンゼンスルホニルオキシ基、2,4-ジメチルベンゼンスルホニルオキシ基、3,5-ジニトロベンゼンスルホニルオキシ基が挙げられる。

脱離基としては、トリフルオロメタンスルホニルオキシ基、メタンスルホニルオキシ基、p-トルエンスルホニルオキシ基、塩素原子等が好ましい。

【0038】

R^2 は、 $-COOR^3$ または $-CH_2OR^4$ を意味する。

【0039】

R^3 は、水素原子またはカルボキシル基の保護基を意味する。

カルボキシル基の保護基としては、アラルキル基、アルキル基等を挙げることができる。

アラルキル基としては、炭素数1から6のアルキル基とアリール基で構成される基を意味し、具体的にはベンジル基、ナフチルメチル基等を挙げることができる。また、アルキル基とは、直鎖状、分枝上または環状の炭素数1から6のアルキル基を意味し、具体的にはメチル基、エチル基、プロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基等を挙げることができる。

R^3 としては、炭素数1から6のアルキル基が好ましく、メチル基、エチル基またはイソプロピル基が特に好ましい。

【0040】

R^4 は、水酸基の保護基を意味し、水酸基の保護基としては、置換基を有していてもよいアルキル基、置換基を有していてもよいアリール基、置換基を有していてもよいアラルキル基、置換基を有していてもよいアシル基等が挙げられる。

置換基を有していてもよいアルキル基としては、メトキシメチル基、メトキシエチル基等が挙げられる。

置換基を有していてもよいアリール基としては、フェニル基、ジメトキシフェニル基、p-メトキシフェニル基等が挙げられる。

置換基を有していてもよいアラルキル基としては、 α -フェニルエチル基、ベンジル基、ニトロベンジル基、トリチル基、トルイル基等が挙げられる。

置換基を有していてもよいアシル基としては、アセチル基、メトキシアセチル基、トリフルオロアセチル基、クロロアセチル基、ピバロイル基、ホルミル基、ベンゾイル基、p-メトキシベンジル基、p-ニトロベンゾイル基等が挙げられる。

R^4 としては、p-ニトロベンゾイル基が好ましい。

【0041】

R^5 及び R^6 は、各々独立してアルキル基を意味するが、メチル基またはエチル基が好ましい。

Yは、アルコキシル基、ハロゲン原子またはジアルキルアミノ基を意味するが、アルコキシル基が好ましい。アルコキシル基としては、メトキシ基またはエトキシ基が好ましい。

【0042】

なお、上記工程図では片方の異性体の製法のみ示したが、化合物(II-a)の立体配置が逆のものを使用すれば、もう一方の異性体も同様に合成することができる。また、ラセミ体である化合物(II)を使用すれば、ラセミ体の化合物(VI)を得ることができる。

【0043】

以下に、本願発明を各工程ごとに詳細に述べる。

化合物(I)から化合物(III)への工程

化合物(I)と化合物(II)を、塩基存在下で反応させることにより化合物(III)を得ることができる。反応は、通常溶媒中で行う。

化合物(II)の使用量は、化合物(I)に対して1から2当量でよく、好ましくは1.0から1.1当量の範囲である。

【0044】

塩基としては、無機塩基、有機塩基のいずれでも使用できるが、無機塩基とし

ては、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム等のアルカリ金属若しくはアルカリ土類金属の炭酸塩または炭酸水素塩；フッ化カリウム、フッ化セシウム、ヨウ化カリウム等のアルカリ金属またはアルカリ土類金属のハロゲン化合物が挙げられる。

有機塩基としては、トリエチルアミン、エチルジイソプロピルアミン等のトリアルキルアミン；N，N-ジメチルアニリン、N，N-ジエチルアニリン等の炭素数1から4のアルキル基を有するアニリン誘導体；ピリジン、2，6-ルチジン等の炭素数1から4のアルキル置換基を有してもよいピリジン誘導体等が挙げられる。

なお、R¹がトリフルオロメタンスルホニルオキシ基の場合は、有機塩基が好ましく、特に2，6-ルチジンが好ましい。R¹がハロゲン原子、メタンスルホニルオキシ基またはp-トルエンスルホニルオキシ基の場合は、アルカリ金属若しくはアルカリ土類金属の炭酸塩または炭酸水素塩が好ましく、特に炭酸カリウムが好ましい。

塩基の使用量は化合物（I）に対して1から3当量でよく、好ましくは1.1から2当量の範囲である。

【0045】

用いる溶媒としては、反応に影響を及ぼさないものであればよく、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素系溶媒；ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、1，4-ジオキサン等のエーテル系溶媒；アセトン、メチルエチルケトン等のケトン系溶媒；N，N-ジメチルホルムアミド、N，N-ジメチルアセトアミド等のアミド系溶媒；ジクロロメタン、クロロホルム等のハロゲン化炭化水素系溶媒；酢酸メチル、酢酸エチル等のエステル系溶媒；メタノール、エタノール、イソプロパノール等のアルコール系溶媒等を挙げられる。

なお、R¹がトリフルオロメタンスルホニルオキシ基の場合は、ジクロロメタン、クロロホルム等が好ましい。また、R¹が塩素原子、メタンスルホニルオキシ基またはp-トルエンスルホニルオキシ基の場合は、N，N-ジメチルホルムアミド、N，N-ジメチルアセトアミド、トルエン、アセトン、ジクロロメタン等が好ましい。

溶媒の使用量は化合物 (I) に対して 5 倍量以上でよく、好ましくは 10 から 15 倍量の範囲である。

【0046】

R^1 がハロゲン原子、メタンスルホニルオキシ基または p-トルエンスルホニルオキシ基の場合は添加剤を使用すると収率が向上する。添加剤としては、相間移動触媒、モレキュラーシーブス等を挙げることができる。

相間移動触媒としては、テトラノルマルヘキシルアンモニウムクロライド、テトラノルマルヘキシルアンモニウムヨード等の第 4 級アンモニウム塩；18-クラウン-6、15-クラウン-5 等のクラウンエーテル等が挙げられる。

添加剤としては、相間移動触媒が好ましく、中でも親油性の第 4 級アンモニウム塩が好ましい。

添加剤の使用量は、化合物 (I) に対して 1 から 100 mol% でよく、好ましくは 5 から 30 mol% の範囲である。

【0047】

反応温度は、化合物 (II) の R^2 が $-COOR^3$ の場合は、使用する溶媒の沸点までであれば特に限定されないが、通常は -5 から $50^{\circ}C$ でよく、好ましくは -5 から室温の範囲である。化合物 (II) の R^2 が $-CH_2OR^4$ の場合は、通常 -78 から $50^{\circ}C$ でよく、好ましくは -50 から $0^{\circ}C$ の範囲で、特に $-50^{\circ}C$ から $-30^{\circ}C$ の範囲が好ましい。

反応時間は、反応温度によって左右されるが、30 分から 5 日間の範囲でよい。

【0048】

生成物である化合物 (III) の R^2 が $-COOR^3$ (化合物 (III-1)) の場合は、単離せずそのまま次工程に使用でき、化合物 (I) から化合物 (IV) への工程を連続して行うことができる。

【0049】

化合物 (III) から化合物 (IV) を製造する工程は、化合物 (III) の R^2 が $-COOR^3$ の場合 (化合物 (III-1))、 R^2 が $-CH_2OR^4$ (化合物 (III-2)) の場合とで、その方法が異なる。

【0050】

化合物(III-1)から化合物(IV)への工程

化合物(III-1)を、還元することにより化合物(IV)を得ることができる。反応は溶媒中、還元剤存在下処理すればよい。

還元剤としては、水素化ホウ素ナトリウム、水素化ホウ素リチウム、水素化ホウ素カルシウム、水素化ホウ素亜鉛、水素化ホウ素マグネシウム、シアノ水素化ホウ素ナトリウム等の水素化ホウ素系還元剤；リチウムアルミニウムハイドライド等の水素化アルミニウム系還元剤等が挙げられる。還元剤としては、水素化ホウ素系還元剤が好ましく、水素化ホウ素ナトリウムが特に好ましい。

還元剤の使用量は、化合物(III-1)に対して1.1から2.5当量でよく、好ましくは1.1から1.5当量の範囲である。

【0051】

使用できる溶媒としては、反応に影響がなければ特に限定されないが、メタノール、エタノール、イソプロパノール、*t*-ブタノール等のアルコール系溶媒；ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン等のエーテル系溶媒等を挙げることができる。溶媒としては、アルコール系溶媒が好ましく、イソプロパノールが特に好ましい。イソプロパノールを使用する場合、メタノールを0.5から5倍量、好ましくは0.5から2倍量添加すると反応が促進される。

【0052】

反応温度は、反応に悪影響を与えない温度であればよく、好ましくは0から60℃、さらに好ましくは、室温から50℃の範囲である。

反応時間は1時間から20時間の範囲でよい。

【0053】

化合物(III-2)から化合物(IV)への工程

化合物(III-2)を脱保護することにより化合物(IV)を得ることができる。

脱保護は、水酸基の保護基である R^4 の種類により異なるが、 R^4 の種類に応じてこの分野で通常用いられる方法によって行うことができる。

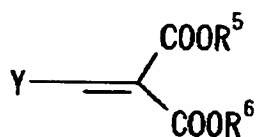
【0054】

化合物 (IV) から化合物 (V) への工程

この工程は、化合物 (IV) に式

【0055】

【化 81】



(式中、 R^5 及び R^6 は、各々独立してアルキル基を意味し、
Yは、アルコキシル基、ハロゲン原子またはジアルキルアミノ基を意味する。)
で表されるメチレンマロン酸ジアルキルエステル誘導体を加え加熱するか、あるいは化合物 (IV) とメチレンマロン酸ジアルキルエステル誘導体を溶媒中、塩基および相間移動触媒存在下処理することにより、化合物 (V) が得られる。

【0056】

①化合物 (IV) にメチレンマロン酸ジアルキルエステル誘導体を加え加熱する方法

メチレンマロン酸ジアルキルエステル誘導体は、化合物 (IV) に対して1から3当量でよく、好ましくは1.05から1.2当量の範囲である。

【0057】

反応は、無溶媒または溶媒中で行うことができ、用いることができる溶媒としては、反応に影響を及ぼさないものであればよい。例えば、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素系溶媒；N，N-ジメチルホルムアミド、N，N-ジメチルアセトアミド等のアミド系溶媒；ジフェニルエーテル等のジアリールエーテル類等が挙げられる。

【0058】

反応は、無溶媒で、あるいは、溶媒としてトルエン、N，N-ジメチルホルムアミド、ジフェニルエーテルまたはジフェニルエーテルとジフェニルとの混合物を用いて行うのが好ましい。

反応温度は溶媒の沸点までであれば特に限定されないが、100℃から溶媒の

沸点までの範囲が好ましい。

反応時間は、反応温度に左右されるが通常は 1 時間から 1 日である。

【 0 0 5 9 】

②化合物 (I V) とメチレンマロン酸ジアルキルエステル誘導体を溶媒中、塩基および相間移動触媒存在下処理する方法

メチレンマロン酸ジアルキルエステル誘導体は、化合物 (I V) に対して 1 から 3 当量でよく、好ましくは 1 . 0 5 から 2 当量の範囲である。

【 0 0 6 0 】

溶媒としては、反応に悪影響を与えないものであれば特に限定されないが、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素系溶媒；ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、1, 4 - ジオキサン等のエーテル系溶媒；アセトン、メチルエチルケトン等のケトン系溶媒；N, N - ジメチルホルムアミド、N, N - ジメチルアセトアミド等のアミド系溶媒；ジクロロメタン、クロロホルム等のハロゲン化炭化水素系溶媒；酢酸メチル、酢酸エチル等のエステル系溶媒；メタノール、エタノール、イソプロパノール等のアルコール系溶媒等を挙げるられる。この中でも芳香族炭化水素系溶媒、アミド系溶媒、ケトン系溶媒、ハロゲン系溶媒が好ましく、さらには、トルエン、N, N - ジメチルホルムアミド、アセトン、ジクロロメタン等が好ましい。

【 0 0 6 1 】

塩基としては、無機塩基、有機塩基のいずれでも使用できるが、無機塩基としては、ナトリウムハライド、リチウムハライド等のアルカリ金属水素化物；カルシウムハライド等のアルカリ土類金属水素化物；ナトリウムメトキシド、リチウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、リチウムエトキシド、ナトリウムターシャルブトキシド、カリウムターシャルブトキシド等のアルカリ金属アルコキシド類；水酸化ナトリウム、水酸化カリウム等のアルカリ金属水酸化物；炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム等のアルカリ金属若しくはアルカリ土類金属の炭酸塩または炭酸水素塩；フッ化カリウム、フッ化セシウム、ヨウ化カリウム等のアルカリ金属またはアルカリ土類金属のハロゲン化化合物が挙げられる。

有機塩基としては、トリエチルアミン、エチルジイソプロピルアミン等のトリアルキルアミン；N，N－ジメチルアニリン、N，N－ジエチルアニリン等の炭素数 1 から 4 のアルキル基を有するアニリン誘導体；ピリジン、2，6－ルチジン等の炭素数 1 から 4 のアルキル置換基を有してもよいピリジン誘導体；1，8－ジアザビシクロ〔5．4．0〕－7－ウンデセン等の含窒素複素環化合物等が挙げられる。

この中でも、アルキル金属アルコキシド類、含窒素複素環化合物が好ましく、カリウムターシャルブトキサイド、1，8－ジアザビシクロ〔5．4．0〕－7－ウンデセンが特に好ましい。

塩基の使用量は化合物（I V）に対して 1 から 5 当量でよく、好ましくは 1 から 3 当量の範囲である。

【0062】

反応は、添加剤を加えると収率が向上し、添加剤としては相間移動触媒、モレキュラーシーブス等を挙げることができる。

相間移動触媒としては、テトラノルマルヘキシルアンモニウムクロライド、テトラノルマルヘキシルアンモニウムヨード等の第 4 級アンモニウム塩；18－クラウン－6、15－クラウン－5 等のクラウンエーテル等が挙げられる。

添加剤としては相間移動触媒が好ましく、中でも親油性の第 4 級アンモニウム塩が好ましい。

添加剤の使用量は、化合物（I V）に対して 1 から 1 0 0 m o l % でよく、好ましくは 5 から 3 0 m o l % の範囲である。

【0063】

反応温度は、溶媒の沸点までであれば特に限定されないが、0℃から 6 0℃の範囲が好ましい。

反応時間は反応温度に左右されるが、1 時間から 1 日の範囲でよい。

【0064】

生成物である化合物（V）は、単離せずそのまま次の工程に使用でき、化合物（I V）から化合物（V I）への工程を連続して行うこともできる。

【0065】

化合物(V)から化合物(VI)への工程

化合物(V)を塩基存在下処理することにより化合物(VI)を得ることができる。

【0066】

塩基としては、無機塩基、有機塩基のいずれでも使用できるが、無機塩基としては、ナトリウムハライド、リチウムハライド等のアルカリ金属水素化物；カルシウムハライド等のアルカリ土類金属水素化物；ナトリウムメトキシド、リチウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、リチウムエトキシド、ナトリウムターシャルブトキシド、カリウムターシャルブトキシド等のアルカリ金属アルコキシド類；水酸化ナトリウム、水酸化カリウム等のアルカリ金属水酸化物；炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム等のアルカリ金属若しくはアルカリ土類金属の炭酸塩または炭酸水素塩；フッ化カリウム、フッ化セシウム、ヨウ化カリウム等のアルカリ金属またはアルカリ土類金属のハロゲン化化合物を挙げられる。

有機塩基としては、トリエチルアミン、エチルジイソプロピルアミン等のトリアルキルアミン；N，N-ジメチルアニリン、N，N-ジエチルアニリン等の炭素数1から4のアルキル基を有するアニリン誘導体；ピリジン、2，6-ルチジン等の炭素数1から4のアルキル置換基を有してもよいピリジン誘導体；1，8-ジアザビシクロ[5.4.0]-7-ウンデセン等の含窒素複素環化合物等が挙げられる。

塩基としてはアルキル金属アルコキシド類が好ましく、カリウムターシャルブトキサイドが特に好ましい。

塩基の使用量は化合物(V)に対して1から5当量でよく、好ましくは1から3当量である。

【0067】

溶媒としては、反応に悪影響を与えないものであれば特に限定されないが、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素系溶媒；ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、1，4-ジオキサン等のエーテル系溶媒；アセトン、メチルエチルケト

ン等のケトン系溶媒；N，N-ジメチルホルムアミド、N，N-ジメチルアセトアミド等のアミド系溶媒；ジクロロメタン、クロロホルム等のハロゲン化炭化水素系溶媒；酢酸メチル、酢酸エチル等のエステル系溶媒；メタノール、エタノール、イソプロパノール等のアルコール系溶媒等を挙げるられる。

溶媒としては、芳香族炭化水素系溶媒、アミド系溶媒、ケトン系溶媒、ハロゲン化炭化水素系溶媒が好ましく、トルエン、N，N-ジメチルホルムアミド、アセトン、ジクロロメタン等が特に好ましい。

【0068】

反応温度は、溶媒の沸点までであれば特に限定されないが、0℃から60℃が好ましい。

反応時間は、反応温度に左右されるが、1時間から1日の範囲でよい。

【0069】

化合物(VI)は、化合物(IV)から、化合物(V)を経由して、ワンポットで合成することもできる。

【0070】

化合物(IV)から化合物(VI)への連続的工程

この工程は、化合物(IV)にメチレンマロン酸ジアルキルエステル誘導体を加え、塩基存在下処理することにより、ワンポットで化合物(VI)を得ることができる。

【0071】

メチレンマロン酸ジアルキルエステル誘導体は化合物(IV)に対して1から4当量でよく、好ましくは1.5から3当量の範囲である。

【0072】

溶媒としては、反応に悪影響を与えないものであれば特に限定されないが、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素系溶媒；ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、1，4-ジオキサン等のエーテル系溶媒；アセトン、メチルエチルケトン等のケトン系溶媒；N，N-ジメチルホルムアミド、N，N-ジメチルアセトアミド等のアミド系溶媒；ジクロロメタン、クロロホルム等のハロゲン化炭化水素系溶媒；酢酸メチル、酢酸エチル等のエステル系溶媒；メタノール、エタノー

ル、イソプロパノール等のアルコール系溶媒等を挙げるられる。

溶媒としては、芳香族炭化水素系溶媒、アミド系溶媒、ケトン系溶媒、ハロゲン系溶媒が好ましく、トルエン、N，N-ジメチルホルムアミド、アセトン、ジクロロメタン等が特に好ましい。

【0073】

塩基としては、無機塩基、有機塩基のいずれでも使用できるが、無機塩基としては、ナトリウムハライド、リチウムハライド等のアルカリ金属水素化物；カルシウムハライド等のアルカリ土類金属水素化物；ナトリウムメトキシド、リチウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、リチウムエトキシド、ナトリウムターシャルブトキシド、カリウムターシャルブトキシド等のアルカリ金属アルコキシド類；水酸化ナトリウム、水酸化カリウム等のアルカリ金属水酸化物；炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム等のアルカリ金属若しくはアルカリ土類金属の炭酸塩または炭酸水素塩、フッ化カリウム、フッ化セシウム、ヨウ化カリウム等のアルカリ金属またはアルカリ土類金属のハロゲン化化合物等が挙げられる。

有機塩基としては、トリエチルアミン、エチルジイソプロピルアミン等のトリアルキルアミン；N，N-ジメチルアニリン、N，N-ジエチルアニリン等の炭素数1から4のアルキル基を有するアニリン誘導体；ピリジン、2，6-ルチジン等の炭素数1から4のアルキル置換基を有してもよいピリジン誘導体；1，8-ジアザビシクロ〔5．4．0〕-7-ウンデセン等の含窒素複素環化合物等が挙げられる。

塩基としては、アルキル金属アルコキシド類が好ましく、カリウムターシャルブトキサイドが特に好ましい。

塩基の使用量は化合物（IV）に対して2から6当量で良く、好ましくは、2から4当量である。

【0074】

反応は、添加剤を加えると収率が向上し、添加剤としては相間移動触媒、モレキュラーシーブス等を挙げることができる。

相間移動触媒としては、テトラノルマルヘキシルアンモニウムクロライド、テ

トラノルマルヘキシルアンモニウムヨード等の第4級アンモニウム塩等；18-クラウン-6、15-クラウン-5等のクラウンエーテル等が挙げられる。

添加剤としては相間移動触媒が好ましく、親油性の第4級アンモニウム塩が特に好ましい。

添加剤の使用量は、化合物（IV）に対して1から100mol%でよく、好ましくは5から30mol%の範囲である。

【0075】

反応温度は、溶媒の沸点までであれば特に限定されないが、室温から60℃の範囲が好ましい。

反応時間は反応温度に左右されるが、1時間から3日の範囲でよい。

【0076】

化合物（IV）から化合物（VII）への工程

化合物（IV）を塩基存在下で処理することにより、化合物（VII）を得ることができる。

【0077】

塩基としては、無機塩基、有機塩基のいずれでも使用できるが、無機塩基としては、ナトリウムハライド、リチウムハライド等のアルカリ金属水素化物；カルシウムハライド等のアルカリ土類金属水素化物；ナトリウムメトキシド、リチウムメトキシド、マグネシウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、リチウムエトキシド、マグネシウムエトキシド、ナトリウムターシャルブトキシド、カリウムターシャルブトキシド等のアルカリ金属またはアルカリ土類金属アルコキシド類；水酸化ナトリウム、水酸化カリウム等のアルカリ金属水酸化物；炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム等のアルカリ金属若しくはアルカリ土類金属の炭酸塩または炭酸水素塩、フッ化カリウム、フッ化セシウム、ヨウ化カリウム等のアルカリ金属またはアルカリ土類金属のハロゲン化合物等が挙げられる。

有機塩基としては、トリエチルアミン、エチルジイソプロピルアミン等のトリアルキルアミン；N，N-ジメチルアニリン、N，N-ジエチルアニリン等の炭

素数 1 から 4 のアルキル基を有するアニリン誘導体；ピリジン、2, 6-ピリジン等の炭素数 1 から 4 のアルキル置換基を有してもよいピリジン誘導体；1, 8-ジアザビシクロ [5. 4. 0] -7-ウンデセン等の含窒素複素環化合物等が挙げられる。

塩基としては、アルカリ金属またはアルカリ金属の炭酸塩、アルカリ金属水酸化物、アルキル金属アルコキシド類が好ましく、炭酸カリウム、水酸化ナトリウム、カリウムターシャルブトキサイド、ソジウムターシャルブトキサイドが特に好ましい。

塩基の使用量は化合物 (I V) に対して 1 から 5 当量で良く、好ましくは 2 から 2. 5 当量である。

【0078】

なお、アルカリ金属またはアルカリ金属の炭酸塩、アルカリ金属水酸化物を用いる場合は、添加剤を使用するのが好ましく、添加剤としては相間移動触媒、モレキュラーシーブス等を挙げることができる。

相間移動触媒としては、テトラノルマルヘキシルアンモニウムクロライド、テトラノルマルヘキシルアンモニウムヨージド等の第 4 級アンモニウム塩等；18-クラウン-6、15-クラウン-5 等のクラウンエーテル等が挙げられる。

添加剤としては相間移動触媒が好ましく、親油性の第 4 級アンモニウム塩が特に好ましい。

添加剤の使用量は、化合物 (I V) に対して 1 から 100 m o l % でよく、好ましくは 5 から 30 m o l % の範囲である。

【0079】

溶媒としては、反応に悪影響を与えないものであれば特に限定されないが、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素系溶媒；ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、1, 4-ジオキサン等のエーテル系溶媒；アセトン、メチルエチルケトン等のケトン系溶媒；N, N-ジメチルホルムアミド、N, N-ジメチルアセトアミド等のアミド系溶媒；ジクロロメタン、クロロホルム等のハロゲン化炭化水素系溶媒；酢酸メチル、酢酸エチル等のエステル系溶媒；メタノール、エタノール、イソプロパノール等のアルコール系溶媒等を挙げられる。

溶媒としてはアミド系溶媒が好ましく、N, N-ジメチルホルムアミドが特に好ましい。

【0080】

反応温度は、溶媒の沸点までであれば特に限定されないが、60℃から80℃が好ましい。

反応時間は、反応温度に左右されるが、1時間から1日の範囲でよい。

【0081】

化合物(VII)から化合物(VI)への工程

化合物(VII)とメチレンマロン酸ジアルキルエステル誘導体を反応させることにより化合物(VI)を得ることができる。

【0082】

この工程は、化合物(VII)にメチレンマロン酸ジアルキルエステル誘導体を加え加熱するか、あるいは化合物(VII)とメチレンマロン酸ジアルキルエステル誘導体を溶媒中、塩基存在下処理することにより、化合物(VI)が得られる。

【0083】

①化合物(VII)にメチレンマロン酸ジアルキルエステル誘導体を加え加熱する方法

メチレンマロン酸ジアルキルエステル誘導体は、化合物(VII)に対して1から3当量でよく、好ましくは1.05から1.2当量の範囲である。

【0084】

反応は、無溶媒または溶媒中で行うことができ、用いることができる溶媒としては、反応に影響を及ぼさないものであればよい。例えば、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素系溶媒；N, N-ジメチルホルムアミド、N, N-ジメチルアセトアミド等のアミド系溶媒；ジフェニルエーテル等のジアリールエーテル類等が挙げられる。

反応は、無溶媒で、あるいは、溶媒としてトルエン、N, N-ジメチルホルムアミド、ジフェニルエーテルまたはジフェニルエーテルとジフェニルとの混合物を用いて行うのが好ましい。

【0085】

反応温度は溶媒の沸点までであれば特に限定されないが、100℃から溶媒の沸点までの範囲が好ましい。

反応時間は、反応温度に左右されるが通常は1時間から1日である。

【0086】

②化合物(VII)とメチレンマロン酸ジアルキルエステル誘導体を溶媒中、塩基および相間移動触媒存在下処理する方法

メチレンマロン酸ジアルキルエステル誘導体は化合物(VII)に対して1から3当量でよく、好ましくは1.05から2当量の範囲である。

【0087】

溶媒としては、反応に悪影響を与えないものであれば特に限定されないが、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素系溶媒；ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン等のエーテル系溶媒；アセトン、メチルエチルケトン等のケトン系溶媒；N,N-ジメチルホルムアミド、N,N-ジメチルアセトアミド等のアミド系溶媒；ジクロロメタン、クロロホルム等のハロゲン化炭化水素系溶媒；酢酸メチル、酢酸エチル等のエステル系溶媒；メタノール、エタノール、イソプロパノール等のアルコール系溶媒等を挙げるられる。

溶媒としては、芳香族炭化水素系溶媒、アミド系溶媒、ケトン系溶媒、ハロゲン系溶媒が好ましく、さらには、トルエン、N,N-ジメチルホルムアミド、アセトン、ジクロロメタン等が好ましい。

【0088】

塩基としては、無機塩基、有機塩基のいずれでも使用できるが、無機塩基としては、ナトリウムハライド、リチウムハライド等のアルカリ金属水素化物；カルシウムハライド等のアルカリ土類金属水素化物；ナトリウムメトキシド、リチウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、リチウムエトキシド、ナトリウムターシャルブトキシド、カリウムターシャルブトキシド等のアルカリ金属アルコキシド類；水酸化ナトリウム、水酸化カリウム等のアルカリ金属水酸化物；炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム等のアルカリ金属若しくはアルカリ土類金属の炭酸塩または炭酸水素塩；フッ化カリウム、フッ化

セシウム、ヨウ化カリウム等のアルカリ金属またはアルカリ土類金属のハロゲン化化合物が挙げられる。

有機塩基としては、トリエチルアミン、エチルジイソプロピルアミン等のトリアルキルアミン；N，N-ジメチルアニリン、N，N-ジエチルアニリン等の炭素数 1 から 4 のアルキル基を有するアニリン誘導体；ピリジン、2，6-ルチジン等の炭素数 1 から 4 のアルキル置換基を有してもよいピリジン誘導体；1，8-ジアザビシクロ〔5．4．0〕-7-ウンデセン等の含窒素複素環化合物等が挙げられる。

塩基としてはアルキル金属アルコキシド類が好ましく、カリウムターシャルブトキサイドが特に好ましい。

塩基の使用量は化合物（V I I）に対して 1 から 3 当量でよく、好ましくは 1 から 2 当量の範囲である。

【0089】

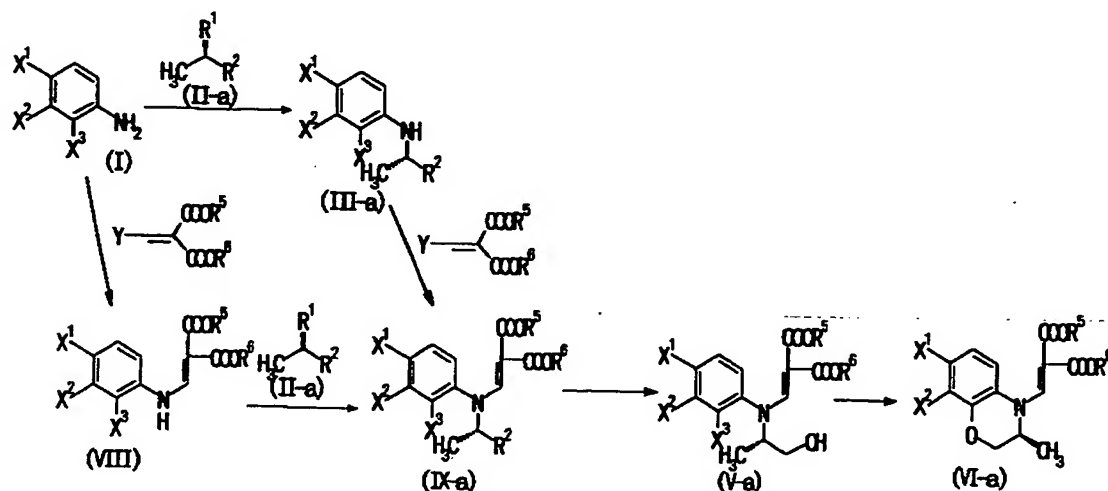
反応時間は反応温度に左右されるが、1 時間から 1 日の範囲でよい。

【0090】

以上述べたように化合物（V I）を製造することができるが、下記の工程によっても製造できると考えられる。

【0091】

【化 8 2】



【0092】

【実施例】

実施例 1

メチル (2S) - 2 - (2, 3, 4 - トリフルオロアニリノ) プロパネート

氷浴下、D-乳酸メチル (8.5 g)、2, 6-エルチジン (11.4 g) をジクロロメタン (100 ml) に溶解し、無水トリフルオロメタンスルホン酸 (25.4 g) を滴下後、室温へ昇温し 30 分攪拌した。再度、0℃に冷却し、2, 3, 4-トリフルオロアニリン (12.0 g) のジクロロメタン溶液 (30 ml) を滴下し、同温にて 17 時間攪拌した。該溶液に 0.5 N 塩酸を加え、ジクロロメタンで抽出し、抽出液を飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥し、ろ過した後、溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、油状物質として標題化合物を 17.1 g (90%) 得た。HPLC による光学純度は 97% ee であった。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 270MHz) δ : 1.51 (d, $J = 6.9\text{Hz}$, 3H), 3.73 (s, 3H), 4.07-4.13 (m, 1H), 4.22 (brs, 1H), 6.22-6.31 (m, 1H), 6.73-6.85 (m, 1H)

IR (KBr) ν : 3407, 2994, 2956, 1739 cm^{-1}

MS m/z : 233 (M^+)

【0093】

実施例 2

メチル (2S) - 2 - (2, 3, 4 - トリフルオロアニリノ) プロパネート

2, 3, 4-トリフルオロアニリン (100 mg) をトルエン (1 ml) に溶解し、炭酸カリウム (188 mg)、メチル (2R) - 2 - [[(4-メチルフェニル) スルフォニル] オキシ] プロパネート (193 mg)、テトラヘキシルアンモニウムクロライド (40 mg) を加え、加熱還流下 15 時間半攪拌した。実施例 1 と同様の後処理をした後、実施例 1 の化合物を標品とした逆相系 HPLC にて分析した結果、標題化合物 41 mg (26%) 相当であった。

【0094】

実施例 3

メチル (2S) - 2 - (2, 3, 4 - トリフルオロアニリノ) プロパネート

実施例 2 の方法に準じて、2, 3, 4-トリフルオロアニリン (100 mg)、炭酸カリウム (188 mg)、メチル (2R)-2-[(メタンсульフォニル) オキシ] プロパネート (78 mg)、テトラヘキシルアンモニウムクロライド (40 mg) を用いて縮合反応を実施し、油状の標題化合物を得た。実施例 1 の化合物を標品とした逆相系 HPLC にて分析した結果、標題化合物 38 mg (24%) 相当であった。

【0095】

実施例 4

メチル (2S)-2-(2, 3, 4-トリフルオロアニリノ) プロパネート

実施例 2 の方法に準じて、2, 3, 4-トリフルオロアニリン (100 mg)、炭酸カリウム (188 mg)、(2S)-クロロプロパネート (92 mg)、テトラヘキシルアンモニウムクロライド (40 mg) を用いて縮合反応を実施した。実施例 1 の化合物を標品とした逆相系 HPLC にて分析した結果、標題化合物 56 mg (36%) 相当であった。

【0096】

実施例 5

(2S)-2-(2, 3, 4-トリフルオロアニリノ)-1-プロパノール

氷浴下、水素化ホウ素ナトリウム (1.2 g) をイソプロパノール (50 ml) に溶解し、メタノール (5 ml) を加えた後、実施例 1 で得た化合物 (5.0 g) のイソプロパノール溶液を滴下した。50℃に昇温し 1 時間攪拌した後、1 N 塩酸を加えしばらく攪拌した。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え酢酸エチルで抽出し、抽出溶液を水で洗浄した後、硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、油状物質として標題化合物を 3.7 g (84%) 得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 270MHz) δ : 1.21 (d, $J = 6.3\text{Hz}$, 3H), 1.77 (brs, 1H), 3.55-3.71 (m, 4H), 6.39-6.48 (m, 1H), 6.75-6.87 (m, 1H)

IR (KBr) ν : 3394, 2967, 2933 cm^{-1}

MS m/z : 205 (M^+)

【0097】

実施例 6

ジエチル 2-[[2, 3, 4-トリフルオロ[(1S)-2-ヒドロキシ-1-メチルエチル]アニリノ]メチレン]マロネート

実施例 5 で得た化合物 (300 mg)、エトキシメチレンマロン酸ジエチル (632 mg) およびテトラヘキシルアンモニウムクロリド (57 mg) をアセトン (3 ml) に溶解し、炭酸カリウム (445 mg) 加え、室温で 4.5 時間攪拌した。反応終了後、溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、白色固体の標題化合物を 338 mg (84%) 得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 270MHz) δ : 1.13 (t, $J = 7.26$ Hz, 3H), 1.23 (t, $J = 7.26$ Hz, 3H), 2.34 (brs, 1H), 3.62-3.81 (m, 5H), 4.16 (q, $J = 7.26$, 2H), 6.87-7.11 (m, 2H), 7.70 (s, 1H)

IR (KBr) ν : 3451, 3093, 2989, 1706, 1678 cm^{-1}

MS m/z : 375 (M^+)

【0098】

実施例 7

ジエチル 2-[[2, 3, 4-トリフルオロ[(1S)-2-ヒドロキシ-1-メチルエチル]アニリノ]メチレン]マロネート

実施例 5 で得た化合物 (103 mg)、エトキシメチレンマロン酸ジエチル (108 mg) およびテトラヘキシルアンモニウムクロリド (29 mg) をジクロロメタン (1 ml) に溶解し、炭酸カリウム (138 mg) 加え、室温で 2 時間攪拌した。反応終了後、残渣を濾去し溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、白色固体の標題化合物を 147 mg (78%) 得た。

【0099】

実施例 8

ジエチル 2-[[2, 3, 4-トリフルオロ[(1S)-2-ヒドロキシ-1-メチルエチル]アニリノ]メチレン]マロネート

N, N-ジメチルホルムアミド (2 ml) にカリウムターシャルブトキシライド

(62 mg) を加え 0℃ に冷却した後、実施例 5 で得た化合物 (100 mg) の N, N-ジメチルホルムアミド (200 μ l) 溶液を滴下した。15 分攪拌した後、エトキシメチレンマロン酸ジエチルを滴下し室温で 8 時間攪拌した。通常の後処理をした後、カラムクロマトグラフィーに付し、白色固体の標題化合物 137 mg (75%) を得た。

【0100】

実施例 9

ジエチル 2-[[2, 3, 4-トリフルオロ[(1S)-2-ヒドロキシ-1-メチルエチル]アニリノ]メチレン]マロネート

実施例 5 で得た化合物 (100 mg) にエトキシメチレンマロン酸ジエチル (127 mg) を加えた後、常圧で 100℃ に加熱しながら 1 時間攪拌した。さらに減圧下同温で 1.5 時間攪拌し、常圧に戻し 16 時間攪拌した。実施例 6 の化合物を標品とした逆相系 HPLC にて分析した結果、標題化合物 142 mg (78%) 相当であった。

【0101】

実施例 10

ジメチル 2-({2, 3, 4-トリフルオロ[(1S)-2-ヒドロキシ-1-メチルエチル]アニリノ} メチレン) マロネート

実施例 5 で得た化合物 (103 mg) およびメトキシメチレンマロン酸ジエチル (87 mg) をトルエン (3 ml) に溶解し、21 時間加熱還流した後、残渣を濾去し溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、白色結晶の標題化合物 125 mg (72%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 270MHz) δ : 1.22-1.25 (m, 3H), 3.27 (s, 1H), 3.57-3.82 (m, 8H), 6.96-7.10 (m, 2H), 7.76 (s, 1H)

IR (KBr) ν : 3452, 2954, 1722 cm^{-1}

MS m/z : 347 (M^+), 316, 284

【0102】

実施例 11

ジエチル 2-{ [(3S)-7, 8-ジフルオロ-3-メチル-2, 3-ジヒド

ロー 4H-1, 4-ベンゾオキサジン-4-イル] メチレン} マロネート

N, N-ジメチルホルムアミド (5 ml) 溶液に、氷冷下、カリウムターシャルブトキサイド (74 mg) を加え、実施例 6 で得た化合物 (200 mg) の N, N-ジメチルホルムアミド (1 ml) 溶液を滴下した後、60℃で 18 時間攪拌した。通常の後処理をした後、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、油状の標題化合物を 149 mg (79%) 得た。得られた化合物の物理定数は特許第 2769174 号記載のものと一致した。

【0103】

実施例 12

ジエチル 2- { [(3S) - 7, 8-ジフルオロ-3-メチル-2, 3-ジヒドロ-4H-1, 4-ベンゾオキサジン-4-イル] メチレン} マロネート

N, N-ジメチルホルムアミド (2 ml) 溶液に、氷冷下、カリウムターシャルブトキサイド (226 mg) を加え、実施例 5 で得た化合物 (100 mg) とエトキシメチレンマロン酸ジエチル (293 mg) の N, N-ジメチルホルムアミド (0.5 ml) 溶液を滴下したのち、室温で 18 時間攪拌した。通常の後処理をした後、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、油状の標題化合物 113 mg (65%) 得た。得られた化合物の物理定数は特許第 2769174 号記載のものと一致した。

【0104】

実施例 13

(3S) - (+) - 7, 8-ジフルオロ-3, 4-ジヒドロ-3-メチル-2H- [1, 4] ベンゾオキサジン

N, N-ジメチルホルムアミド (2 ml) にソジウムハイドライド (39 mg) を加えオイルバスで 60℃に加熱した後、実施例 5 で得られた化合物 (100 mg) の N, N-ジメチルホルムアミド溶液を滴下し、1 時間攪拌した。通常の後処理をした後、カラムクロマトグラフィーに付し、標題化合物 60 mg (66%) を得た。HPLC による光学純度は >94% ee であった。

【0105】

実施例 14

(3S)-(+)-7,8-ジフルオロ-3,4-ジヒドロ-3-メチル-2H-
- [1,4] ベンゾオキサジン

N, N-ジメチルホルムアミド 2 ml に、氷冷下、カリウムターシャルブトキサイド (110 mg) を加え、実施例 5 で得られた化合物 (100 mg) の N, N-ジメチルホルムアミド溶液を滴下し、30 分攪拌した。通常の後処理をした後、カラムクロマトグラフィーに付し、標題化合物 72 mg (79%) を得た。

HPLC による光学純度は >94% ee であった。

【0106】

実施例 15

ジエチル 2- { [(3S)-7,8-ジフルオロ-3-メチル-2,3-ジヒドロ-4H-1,4-ベンゾオキサジン-4-イル] メチレン } マロネート

N, N-ジメチルホルムアミド (2.5 ml) に、氷冷下、カリウムターシャルブトキサイド (75 mg) を加え、実施例 13 で得られた化合物 (100 mg) の N, N-ジメチルホルムアミド (0.5 ml) 溶液を滴下し、2 時間攪拌した。通常の後処理をした後、カラムクロマトグラフィーに付し、油状の標題化合物 153 mg (88%) を得た。得られた化合物の物理定数は特許第 2769174 号記載のものと一致した。

【0107】

実施例 16

2-(2,3,4-トリフルオロアニリノ) プロピル-4-ニトロベンゼン

2-ヒドロキシプロピル-4-ニトロベンゼン (225 mg) をジクロロメタン (1 ml) に攪拌溶解し、-50℃ にて無水トリフルオロメタンスルホン酸 (339 mg) をジクロロメタン (1 ml) に溶解した溶液を加えた。同温で 30 分攪拌した後、0℃ にてジクロロメタンを減圧留去した。残渣をジクロロメタン (1 ml) に溶解した後、2,3,4-トリフルオロアニリン (147.1 mg) をジクロロメタン (1 ml) に溶解した溶液を 0℃ にて滴下し、同温にて 30 分攪拌した。その溶液にジクロロメタン (10 ml) を添加し、水 (10 ml) で洗浄した。そのジクロロメタン層を減圧濃縮し、得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィーにて分離精製を行って、黄色結晶の 2-(2,3,4-トリフ

ルオロアニリノ) プロピル-4-ニトロベンゼンを 159.4 mg (45%) 得た。

$^1\text{H-NMR}$ (270MHz, CDCl_3) δ : 1.38(d, 6.6Hz, 3H), 3.76-3.92(m, 2H), 4.30(dd, $J=5.3, 11.2\text{Hz}$, 1H), 4.49(dd, $J=5.3, 11.2\text{Hz}$, 1H), 6.46-6.55(m, 1H), 6.77-6.88(m, 1H), 8.17(dd, $J=2.0, 6.9\text{Hz}$, 2H), 8.29(dd, $J=2.0, 6.9\text{Hz}$, 1H)

【0108】

実施例 17

2-(2, 3, 4-トリフルオロアニリノ) プロピル-4-ニトロベンゼン

2-(2, 3, 4-トリフルオロアニリノ) プロピル-4-ニトロベンゼン (50 mg)、水酸化カリウム (11.8 mg)、メタノール (2 ml) を加え攪拌溶解し室温にて 18 時間攪拌した。メタノールを減圧留去した後、クロロホルム (5 ml)、水 (5 ml) を加え、分液を行った。クロロホルム層を濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィーにより精製分離して、無色オイル状の 2-(2, 3, 4-トリフルオロアニリノ) プロパノールを 19.8 mg (69.1%) 得た。

$^1\text{H-NMR}$ (270MHz, CDCl_3) δ : 1.22(d, $J=5.9\text{Hz}$, 3H), 3.55-3.74(m, 4H), 6.3-6.5(m, 1H), 6.76-6.87(m, 1H)

【0109】

参考例 1

2-ヒドロキシプロピル-4-ニトロベンゼン

2-ヒドロキシプロパノール (4.57 g) をトルエン (80 ml) に攪拌溶解し、0℃にてトリエチルアミン (6.68 g) を滴下した。30分同温で攪拌後、p-ニトロベンゾイルクロリド (11.4 g) をトルエン (12 ml) に溶解した溶液を徐々に加えた。室温に昇温し 2 時間攪拌した後、ジクロロメタン (50 ml) を添加し、析出した結晶を溶解させた。溶液を希炭酸水素ナトリウム水溶液 (100 ml) で洗浄後、0.5N 塩酸水溶液で更に洗浄した。得られた有機層を濃縮し、残渣をトルエン (45 ml) に加熱溶解した後、室温で放冷晶析した。析出した結晶を濾取、減圧乾燥して、黄色結晶の 2-ヒドロキシプロピル-4-ニトロベンゼンを 6.90 g (51%) 得た。

$^1\text{H-NMR}$ (270MHz, CDCl_3) δ : 1.32 (d, 3.6Hz, 3H)、4.24-4.42 (m, 3H)、8.22-8.33 (m, 4H)

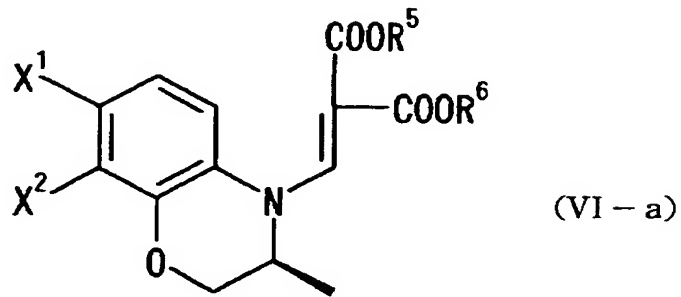
【書類名】 要約書

【要約】

【課題】 抗菌薬の中間体の製造法及びその製造中間体を提供する。

【解決手段】 一般式 (V I - a)

【化 1】



(式中、 X^1 及び X^2 は、各々独立してハロゲン原子を意味し、 R^5 及び R^6 は、各々独立してアルキル基を意味する。)

で表わされる化合物の製造方法及びその製造中間体

【選択図】 なし

出 願 人 履 歴 情 報

識別番号 [000002831]

1. 変更年月日	1990年 8月28日
[変更理由]	新規登録
住 所	東京都中央区日本橋3丁目14番10号
氏 名	第一製薬株式会社